E

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 90

LA VOIE ENDO-VEINEUSE

DANS

LA MÉDICATION BISMUTHIQUE

Sa possibilité — Son innocuité. — Sa tolérance. — Ses avantages. — Ses inconvénients. — Sa valeur thérapeutique.

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Juillet 1923

PAR

J.-L. André FOURNIER

INTERNE PROVISOIRE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

Né à Marseille, le 18 juin 1898.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

DUCAMP, professeur, *Président.*
VEDEL, professeur.
MARGAROT, agrégé
BOUDET, agrégé.

Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
RUE FERDINAND FABRE ET QUAI DU VERDANSON

1923

LA VOIE ENDO-VEINEUSE

DANS

LA MÉDICATION BISMUTHIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547021_0119

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 90

LA VOIE ENDO-VEINEUSE

DANS

LA MÉDICATION BISMUTHIQUE

Sa possibilité. — Son innocuité. — Sa tolérance. — Ses avantages. — Ses inconvénients. — Sa valeur thérapeutique.

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 28 Juillet 1923

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PAR

J.-L. André FOURNIER

INTERNE PROVISOIRE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

Né à Marseille, le 18 juin 1898.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse — DUCAMP, professeur, *Président.* ; VEDEL, professeur. ; MARGAROT, agrégé. ; BOUDET, agrégé. — *Assesseurs.*

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

RUE FERDINAND-FABRE ET QUAI DU VERDANSON

1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et médecine sociale	N...
Clinique médicale	DUCAMP. VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*. ESTOR.
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, *doyen*.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique des maladies des enfants	LEENHARDT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MASSABUAU.
Clinique gynécologique	DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Accouchements (ch. d. c.)	P. DELMAS.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.
Professeurs honoraires: MM. E. BERTIN-SANS, RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET.
Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. DELMAS (J.).
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	P. DELMAS.
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr GRANEL (F.).
Clinique des maladies des vieillards	Dr BOUDET.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. GAUSSEL. MARGAROT.	Chimie	MM. FLORENCE.
Anatomie	DELMAS (J.).	Histoire natur.	CABANNES. GALAVIELLE
Chirurgie	RICHE ETIENNE. LAPEYRE	Physique	N...

Examinateurs de la thèse:

MM. DUCAMP, professeur, *Président*.	MM. MARGAROT, agrégé
VEDEL, professeur.	BOUDET, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Sa vie, toute de bonté et de simplicité est pour nous un exemple.

A MA MÈRE

A MES SŒURS

A MA TANTE

A MON NEVEU

A MA FIANCÉE

En gage d'avenir.

MEIS ET AMICIS

A. FOURNIER.

AU PROFESSEUR LÉON PERRIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE DERMATHOLOGIQUE DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARSEILLE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

In memoriam

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX DE MARSEILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCAMP

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

A MON JURY DE THÈSE

A. FOURNIER.

AVANT-PROPOS

A la veille de voir consacrer nos études officielles, il est bon de regarder longuement en arrière pour apprécier le chemin parcouru et en retirer l'énergie et le courage nécessaires, à qui affronte les difficultés de la carrière médicale.

Ce que fut pour nous le passé, sous la direction des Maîtres de l'Ecole et des Hôpitaux de Marseille, avec la collaboration et l'aide de camarades à l'amitié précieuse, doit nous faire envisager l'avenir avec confiance.

Dès notre entrée dans les hôpitaux, aux jours troublés du début de la guerre, nos premiers pas furent guidés par Monsieur le professeur Audibert. Il voulut bien nous accueillir dans son service de la Conception, pour y remplir les fonctions d'externe.

Plusieurs années après, nous eûmes la bonne fortune de faire encore partie de son service de Clinique de l'Hôtel-Dieu, en qualité d'externe titulaire. Il nous fut alors donné d'apprécier, dans toute leur mesure, les bienfaits de son enseignement si clair, si élevé, quoique entièrement respectueux, des nécessités de la Clinique Médicale pratique. Depuis, à plusieurs reprises, il ne nous a pas ménagé les témoignages de son intérêt. Qu'il en soit remercié ici.

Monsieur le docteur E. Pringault, chef de Clinique des Maladies exotiques, fut notre premier moniteur. Qu'il soit

assuré que les fruits de ses conseils, comme notre reconnaissance, ne sont pas près de s'éteindre.

Monsieur le docteur F. Pieri, chirurgien des Hôpitaux, sut, pendant les six mois d'externat passés dans son service, nous faire comprendre la beauté du diagnostic chirurgical précis, dont l'étude rigoureuse précède tout acte opératoire.

Nous gardons un souvenir ému des heures passées, dans la Clinique dermatologique. Toute notre reconnaissance va vers le professeur Léon Perrin, dont l'amabilité et l'accueil bienveillants rendaient attrayant et facile le service auprès de lui. Sa simplicité n'avait d'égale que sa bonté, et la coquetterie courageuse qu'il mit à assurer son service jusqu'à sa mort sera pour nous un exemple.

Son enseignement fut pour nous précieux, à plus d'un titre. Mêlé d'anecdotes, toujours malicieusement contées, il nous intéressa à la Syphiligraphie et décida de notre orientation spéciale.

Le docteur J. Casabianca, chef de Clinique dermatologique, fut, à deux reprises, notre interne. Son indulgente direction nous fut d'un très grand secours en de nombreuses circonstances.

Nous le prions de croire à notre active et sincère amitié.

Monsieur le professeur Boinet nous dispensa, pendant tout un trop court semestre, la sage et avisée expérience d'une longue pratique médicale. Ses causeries, effleurant tous les sujets, donnaient la solution juste à chaque problème déontologique.

Nous n'oublierons pas les jours où nous fîmes fonction d'externe ou d'interne dans les services de Messieurs les docteurs Sesques et Olmer, médecins des Hôpitaux. Peu nombreux, ils comptent cependant parmi les meilleurs de

notre formation médicale. Le professeur Olmer voulut bien, en outre, nous confier, avec la plus grande amabilité, quelques malades de son service, dont les observations illustrent notre thèse. Les grandes facilités qu'il apporta à notre travail, les précieux conseils qu'il ne nous ménagea point, rendent très doux le devoir de reconnaissance que nous lui rendons ici. Que son interne, Monsieur le docteur Crémieux, soit remercié aussi pour son accueil cordial. L'amitié que nous lui portions depuis longtemps n'a pu qu'en être fortifiée.

Le docteur Paul Vigne, dermatologiste des Hôpitaux, mit très obligeamment à notre disposition son service des consultations externes. Les observations que nous y avons recueillies comptent parmi les plus probantes de notre travail. Un tel bienfait fait de nous son débiteur.

Avec le plus grand empressement, Messieurs les docteurs Jean Bénech, chef de Clinique Médicale à la Faculté de Nancy; Lacapère, médecin de Saint-Lazare, et Wallon, ancien interne de Saint-Lazare, ont bien voulu nous donner, à maintes reprises, des indications très précieuses dans la conduite de ce travail.

Nous sommes heureux de leur en rendre ici hommage et de les assurer de notre dévouement.

Monsieur le docteur Boyer, chef de travaux bactériologiques, et le docteur Fabrègue, professeur de pharmacie à l'Ecole de Médecine de Marseille, nous ont également accueilli avec la plus grande et la plus encourageante indulgence. Il nous est impossible de les oublier dans les préambules de ce travail qui, sans eux, n'aurait pas eu d'existence.

Mademoiselle A. Graverol, Messieurs Mouliérac, internes en Pharmacie des Hôpitaux, avec la plus obligeante

camaraderie, ont apporté une aide particulièrement utile à nos recherches par la préparation ou l'essai des produits bismuthiques qui nous étaient nécessaires.

Nous espérons avoir l'occasion de leur témoigner notre gratitude autrement que par de vaines protestations.

Durant notre vie médicale future, nous aurons occasion, à tout instant, de nous remémorer les bienfaits de notre préparation d'internat. Nous savons que, pour en être tardifs, ils n'en seront pas moins nets. Heures fiévreuses, heures gaies aussi, où, sous la direction de camarades (qu'ils nous permettent de les nommer ainsi), à la bonne volonté inlassable, nous donnions forme et vie active à nos études. Nous ménageant point leurs efforts, les docteurs Gaston, J. Cottalorda, Brahic, anciens internes des Hôpitaux, chefs de clinique à l'Ecole de Médecine, écartaient les difficultés de notre route avec d'autant plus d'à-propos qu'hier encore, ils les surmontaient pour eux-mêmes. Nous saisissons, avec joie, l'occasion, à nous offerte par la tradition, d'affirmer ici toute la gratitude que nous leur portons, toute la déférente amitié que nous leur gardons.

Il est de précieuses amitiés nées dans le travail accompli, côte à côte, aux heures où l'entr'aide est nécessaire pour vaincre la lassitude et le découragement menaçants. Celles qui nous lient aux docteurs M. Bourret, J. Fleury, M. Audibert et A. Mathieu sont de celles-là. Nous savons que, comme nous, ils n'oublierons point ces heures cependant déjà lointaines.

Monsieur J. Giraud, externe des Hpitaux, nous a, depuis de longues années et en maintes circonstances, témoigné une amitié dont il nous est doux, lui affirmer ici la réciprocité.

Monsieur Marc Massot, interne des Hôpitaux, a, pen-

dant de longs jours de guerre, vécu à nos côtés les mêmes ennuis, les mêmes dangers. Les circonstances difficiles où nous fûmes séparés renforcèrent une amitié que le temps n'a point diminuée.

Si quelque amertume se mêle pour nous à la satisfaction de l'heure présente, c'est bien celle que nous inspire le regret de quitter nos camarades, externes ou internes des hôpitaux.

Pendant de nombreuses années, trop courtes à notre gré, nous avons vécu la même existence. Leur bonne humeur, leur gaieté, leur obligeance nous ont souvent aidé à franchir des moments difficiles. Nous évoquerons souvent avec plaisir et émotion les souvenirs de ce temps heureux.

En terminant ces lignes, il nous incombe le pieux devoir d'évoquer le souvenir et de rendre hommage à nos camarades, médecins auxiliaires, morts sur les champs de bataille.

Notre pensée se tourne, de même, vers les camarades de captivité, dont l'aide nous fut toujours si précieuse. Si, par hasard, quelqu'un, parmi les docteurs Paulet, Pourtal, Larivière, Rougy, Geay, Mainguy, Tassin, lie un jour ces lignes, il se souviendra, non sans émotion, ainsi que je le fais aujourd'hui, de notre équipe d'alors.

LA VOIE ENDO-VEINEUSE

DANS

LA MÉDICATION BISMUTHIQUE

Sa possibilité. — Son innocuité. — Sa tolérance — Ses avantages. — Ses inconvénients. — Sa valeur thérapeutique

---

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE — INTRODUCTION

En 1889, Balzer, alors médecin à l'hôpital de Lourcine, institua des expérience « dans le but d'étudier les effets locaux et généraux, des préparations solubles et insolubles de bismuth, avant de les employer dans le traitement de certaines maladies, et notamment de la Syphilis ».

Malheureusement, il employa une solution très concentrée, et non stérile, de citrate de bismuth ammoniacal (2 centigrammes de bismuth métal par centimètre cube d'eau distillée: formule de la pharmacopée américaine). Aussi voyons-nous la plupart des animaux en expérience présenter des accidents locaux et généraux très intenses et mourir d'infection secondaire ou d'affection intercurrente. Ces expériences, peu encourageantes, furent aban-

données, Balzer concluant ainsi à la Société de Biologie: « Les tentatives thérapeutiques chez l'homme ne pourront être faites qu'avec une extrême prudence et avec des interruptions fréquentes ». Néanmoins, nous devons admirer la clairvoyance de Balzer pressentant la place méritée par les préparations bismuthiques, dans l'arsenal antityphilitique et que les travaux de ces dernières années devaient leur assigner.

Il nous faut arriver, en 1914, pour trouver de nouvelles recherches sur l'action bactéricide et parasiticide des sels de Bi.

A cette époque, Sauton, puis F. Robert et Sauton, constatent que les sels de Bi. retardent le développement des cultures de bacille tuberculeux.

Par ailleurs, ils recherchent l'action sur la spirochétose des poules et annoncent des essais de différents composés bismuthiques, dans les tripanosomiases, chez le cobaye.

Les résultats d'expériences concernant l'action des mêmes médicaments, sur la fièvre récurrente et la syphilis, annoncées par ces auteurs, dans leur mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur,* sont demeurés inédits.

Enfin, les bases des l'application pratique antisyphilitique du Bi., chez l'homme, ont été posées par MM. Sazerac et Levaditi, en 1921, dans leurs communications à l'Académie des Sciences, et leur mémoire publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur.* Depuis, de nombreux travaux, résumant une large expérience clinique, ont été publiés.

Fournier et Guenot traitent, avec le tartro-bismuthate de sodium et de potassium, en suspension huileuse, un total de 110 malades, atteints de syphilis, à diverses périodes.

A. Marie et Fourcade ont noté également un certain

nombre de syphilis nerveuses, heureusement influencées par ce traitement.

L'action antisyphilitique des sels de bismuth s'affirmant, chaque jour, voit employer une préparation nouvelle. Nous n'insisterons pas sur l'airol, le succinate de Bi, le dermatol, l'oxy-iodo gallate de Bi, le lactate de Bi, etc., qui, pour diverses considérations, furent tôt abandonnées, et nous mentionnerons seulement les produits couramment employés. On peut les classer en sels minéraux, sels organiques (solubles ou insolubles), bismuth colloïdal, bismuth précipité, préparations complexes associant Bi. et H g, As, etc...

1° Sels insolubles

a) *Tartro-bismuthaté* insoluble (dans le commerce trépol, tarbisol-suspension, natrol), c'est un émétique de Bi, contenant une proportion de Bi métal variable suivant le mode de préparation employé. Il fut employé par Sazérac et Levaditi dans leurs essais.

b) *Iodo-Bismuthate de quinine* (quinio-bismuth, quinby, érythrolues, rubyl) obtenu par l'action du réactif iodoquinine sur une solution d'azotate de Bi. Il contient environ 30 0/0 de Bi. métal.

c) *Iodo-bismuthate vanadique* (Neoby).

d) *Oxyde de bismuth* (Muthanol, Curalues insoluble, Spirillan).

e) *Oxychlorure de Bi.* (Bisclorol).

f) *Dérivé sodique de l'acide trioxy-bismutho benzoïque* (Bismutho-benzol).

g) *Ethylène-diamino bismutho-gallate* (Galismuth).

2° Sels solubles

a) *Tartro-bismuthate soluble* (Curalues, soluble, tarbisol solution, Luatol Sigmuth). Il contient environ 48 0/0 de Bi actif. Janselme, Chevalier, Pomaret, Blamoutier l'ont employé en solution glucosée, phéniquée, 0,10 de sels par centimètre cube (Luatol). Il est présenté également en solution aqueuse en milieu soufré, 0,05 de Bi. métal pour une ampoule de 2 centimètres cubes (Sigmuth).

b) *Citrate de bismuth ammoniacal.* — Le produit que nous avons employé nous était préparé par M. Mouliérac, interne en pharmacie des Hôpitaux de Marseille, selon les indications du docteur Fabrègue, professeur de pharmacie à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Marseille (voir compte rendu de la Société de Biologie de Marseille, 17 janvier 1922, et Société de Pharmacie de Paris, 3 février 1922). Il contenait 52 0/0 de Bi. métal.

Bismuth métal (Néo-trépol).

Bismuth colloïdal de Fouard (Ionoïde de bismuth).

Bismuth associé au mercure (Huerre).

Bismuth associé à l'arsenic, préconisé par Sézary et Pomaret, sous forme d'un mélange extemporané d'Eparseno et de Luatol, associé à un anesthésique spécial.

La nombreuse série de ces travaux a été consacrée par le Congrès de Dermatologie de 1922, témoignant de l'efficacité du bismuth et encourageant à une plus large expérience, nécessaire pour régler les détails de son emploi, devenu légitime.

A ce sujet se posent un certain nombre de questions, d'ordre différent.

Et, d'abord, quels sels employer? Quel est le plus efficace? Quel est le plus actif? Le plus maniable. Il semble difficile d'y répondre. Par l'énoncé ci-dessus, très incomplet des préparations bismuthiques les plus usitées, on se rend compte de l'impossibilité d'avoir déjà une expérience qui permette une discrimination assez sérieuse pour établir un avantage net au tartro-bismuthate, par exemple sur le bismuth colloïdal, ou vice-versa. Chacun préconise le produit qu'il emploie le plus habituellement, sans pouvoir, d'ordinaire, l'opposer victorieusement à tel ou tel autre.

D'un ordre plus général est la controverse, depuis longtemps connue, pour le mercure, opposant les sels solubles aux sels insolubles. Aux premiers on a fait grief d'être plus toxiques. Didry, dans une thèse très documentée, à laquelle nous aurons souvent recours dans la suite de notre travail, a fait justice de cette assertion. Les sels solubles, par ailleurs, permettent une conduite plus rigoureuse du traitement, par la possibilité de le suspendre au moindre signe d'intolérance. Il n'en est point de même avec les sels insolubles qui, s'enkystant facilement dans les masses musculaires, exposent, à des résorptions massive et à tous les accidents toxiques qui en sont la conséquence et ne laissent alors au médecin d'autre rôle que d'en être le témoin impuissant. Pomaret ayant eu l'occasion, en juillet dernier, de faire l'autopsie d'une malade traitée par une série de quinino-bismuth, et morte d'une affection intercurrente, a retrouvé dans les régions fessières des noyaux jaunâtres qui donnaient, à l'analyse qualitative,

un très abondant précipité bismuthique. Or, la dernière injection remontait à deux mois.

Wallon, traitant des syphilitiques par des injections de tartro-bismuthate insoluble. (Trépol) et enfonçant l'aiguille au point précis de l'injection précédente, vit, à plusieurs reprises, sortir du liquide antérieurement injecté et non modifié.

Ces faits, choisis entre beaucoup d'autres, justifient, en les illustrant, les paroles de Brocq, écrivant dans la *Presse Médicale* du 17 mai 1922, sur les sels insolubles: « Nous n'insisterons pas sur les accidents graves, parfois mortels, qui peuvent survenir brusquement chez des sujets traités par cette méthode, lorsque, sous des influences diverses, tels que les traumatismes, les réserves métalliques déposées dans les tissus deviennent brusquement actives en quantité considérable ».

Il semble donc que l'impossibilité d'une administration régulière et dosée des sels insolubles, doive leur faire préférer les sels solubles. Ceux-ci sont-ils exempts d'inconvénient? *Ils en ont un, et non des moindes. Leur injection intra-musculaire ou sous-cutanée est douloureuse, plus douloureuse que celle des produits insolubles.* Or, c'est là, évidemment, l'inconvénient qui, à notre sens, doit fausser la juste appréciation par le malade de la valeur du bismuth. Tel syphilitique, habitué à l'indolence des injections intra-veineuses, correctement pratiquées, acceptera difficilement la substitution du Bi, rendu nécessaire par une arséno-résistance où une arséno-intolérance. Ce qui sera obtenu, sans trop de difficulté, à l'hôpital, sera souvent impossible, au cabinet du praticien, lorsque, et c'est presque toujours le cas, le malade ne veut ou ne peut en rien modifier ses occupations.

Pour ces raisons, *l'injection intra-veineuse, combinant l'indolence atténuée des produits insolubles à la sûreté de l'emploi des sels solubles, nous semble,* à priori, *être la voie de choix.*

Est-elle possible? Elle fut formellement déconseillée, même proscrite par Sazérac et Levaditi. Selon eux la toxicité particulière des sels de Bi, en était une contre-indication quasi formelle. Cependant, Jean Bénech rapporte, à la Société de Médecine de Nancy, et publie, dans la *Revue Médicale de l'Est,* les résultats de 300 injections intra-veineuses de tartro-bismuthate de N a et de K, parfaitement tolérées.

Huerta, de Rio-Janeiro, donne également connaissance, au Congrès de Dermatologie, d'injections intra-veineuses du même produit, qui ne furent suivies d'aucune réaction facheuse.

Lacapère, Galliot et Wallon ont, à diverses reprises, préconisé la voie endoveineuse pour un produit spécialement préparé à cet effet, le Bi colloïdal, selon le procédé Fouard (Ionoïde de bismuth).

Grenet et Drouin ont également affirmé l'innocuité de l'injection intra-veineuse, d'un dérivé bismuthique benzoïque sulfité, bien que, pour des raisons que nous discuterons dans la suite de ce travail, ils aient de préférence recours à la voie intra-musculaire.

Enfin, le sigmuth, solution aqueuse de tartro-bismuthate soluble, en milieu soufré, est également livré dans le commerce pour être utilisé par voie intra-veineuse.

Notre intention n'est pas de préciser, dans ce travail, la valeur thérapeutique antisyphilitique des sels de Bi, envisagée à un point de vue intrinsèque, ou comparative-

ment au mercure et aux arsénicaux. Nous ne voulons pas davantage montrer quelles en sont les indications, ou les avantages. D'autres, plus autorisées, s'y sont attachés. Notre expérience personnelle de ce médicament est trop restreinte, trop récente, pour justifier une telle ambition, au-dessus de nos moyens. Plus modestement, nous voudrions préciser la possibilité de la voie endo-veineuse, dans la médication bismuthique, étudier ses règles et ses conditions, ses avantages et ses inconvénients. Il nous sera difficile de comparer la valeur thérapeutique de cette voie à celle de la voie intra-musculaire. Nous ne pourrons donner, sur ce point, que des indications sans doute vagues. Cependant, ayant précisé, et la possibilité et les conditions d'innocuité de cette voie thérapeutique, nous nous en remettrons à notre expérience future, pour décider si elle doit être conservée ou définitivement écartée au profit de la voie intra-musculaire.

Faisant un choix parmi les produits préconisés, nous nous adresserons: au tartro-bismuthate de Na et de K, en étudiant les résultats publiés par Benech, de Nancy, au bismuth colloïdal (Ionoïde de Bi de Fouard), dont Wallon présente plusieurs observations dans sa thèse, et les comparant aux résultats obtenus par nous même; et au citrate de bismuth ammoniacal, dont nous ne pensons pas qu'il ait été publié jusqu'ici l'administration intra-veineuse chez l'homme.

Le plan que nous suivrons sera le suivant:

1° Nous analyserons les avantages, les dangers, les inconvénients de la voie endo-veineuse en général;

2° Nous examinerons la possibilité de la voie endo-veineuse pour les sels de bismuth:

a) En recherchant *in vitro* l'action des trois produits ci-dessus mentionnés, sur le sérum sanguin et les hématies;

b) En étudiant leur toxicité chez l'animal, d'après les expériences publiées et d'après nos essais personnels;

3° Nous étudierons ce mode d'administration de Bi chez l'homme, en précisant:

La technique mettant à l'abri des accidents;

En essayant d'établir par le rythme de l'élimination urinaire, la conduite générale du traitement et la posologie particulière à la voie endo-veineuse.

CHAPITRE II

REFLEXIONS SUR LA VOIE ENDO-VEINEUSE EN GENERAL

La pratique de l'injection intra-veineuse, utilisée en thérapeutique, vit débuter son essor, avec l'administration des arsénicaux antisyphilitiques. Ceux-ci, injectés primitivement, par voie sous-cutanée et intra-musculaire, le furent bientôt dans les veines, d'abord par Martin, qui avait déjà utilisé cette voie pour l'émétique. Rapidement la dolence des injections sous-cutanées de 606 les fit rejeter au profit des injections intra-veineuses.

Depuis, ces dernières ont été, tour à tour, préconisées et combattues.

Nous allons successivement passer en revue les divers arguments que donnent les tenants des deux opinions.

Dangers et inconvénients des injections intra-veineuses

a) *Accidents immédiats*

Le plus important de ces dangers, et le choc humoral, de l'ordre des colloïdoclasies, de Widal, auquel on a attribué, en bien des circonstances, les cas de mort par arsénobenzènes.

Diverses théories expliquent différemment le processus de ce choc dans l'administration des arséno-benzènes.

Pour Milian, il s'agirait d'une alcalinisation insuffisante du produit injecté; les accidents observés apparaissant, en foyers, étroitement liés à des séries de préparation défectueuse.

Dans d'autres cas, il s'agirait, pour Janselme et Pomaret, d'un choc dû au radical phénol des arséno-benzènes. Chez les hypo-alcalins, humoraux, le radical phénol déterminerait des phénomènes de floculation. Pour l'éviter, ces auteurs préconisent un produit dans lequel n'entre aucun radical phénol (Eparséno, 132 de Pomaret).

Ces inconvénients, d'une gravité variable, ne sont pas à invoquer, à propos de la bismutho-thérapie par voie veineuse, parce que on peut obtenir des produits à réaction sensiblement neutre et que la théorie par choc phénolique ne trouve pas place ici.

Cependant, ces diverses théories ne suffisent pas à rendre compte de tous les accidents rentrant, au moins cliniquement, dans le groupe des chocs colloïdo-classiques. Nous en avons observés, au cours d'injections de cyanure de mercure. Et nous invoquerons deux facteurs pour en rendre compte:

1° La concentration de la solution;

2° Et, surtout, la vitesse d'injection. A plusieurs reprises il nous a été donné d'observer, au cours d'injections rapidement poussées de cyanure de mercure, de la dyspnée, de la lipothymie, phénomènes ne se produisant jamais, lorsque le même liquide était injecté lentement. La vitesse de l'injection a, d'ailleurs, été considérée, à plusieurs reprises, comme facteur de la crise nitritoïde par divers auteurs, notamment par Milian lui-même.

René Gonin, étudiant, récemment encore, les « Réactions d'intolérance aux Arséno-Benzènes » (*Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie,* mars 1923), donne une observation intéressante. Il s'agit d'un malade présentant des crises nitroïdes, si l'injection est poussée en 30 secondes, alors que la même dose, ou même une dose supérieure est bien supportée si elle est poussée en 4 minutes.

b) *Accidents secondaires*

A propos d'accidents tardifs, imputables à la voie veineuse, on peut, « si le produit injecté est toxique ou caustique, comme le 606 ou le 914, par exemple, ou simplement caustique, comme le cyanure, se demander, avec Brocq, si ce produit, rapidement porté par le courant sanguin, au contact d'organes fragiles et dont l'intégrité est essentielle au fonctionnement de l'économie, est vraiment dépourvu à leur égard de toute action modificatrice et chez tous les sujets ».

A cela, nous répondrons que le danger signalé est beaucoup plus imputable aux caractères chimiques et toxiques du produit qu'à son mode d'introduction dans l'organisme. Injecté par voie intra-musculaire, il sera bientôt repris par la circulation (n'est-ce pas la condition de son action?) en quantité égale s'il s'agit d'un sel soluble, moindre avec un sel insoluble mais qui pourra quelquefois devenir supérieure par enkystement et résorption massive ultérieure. L'injection intra-veineuse pratiquée avec lenteur et à une dilution convenable, ne semble donc pas devoir être plus dangeureuse à ce point de vue que l'injection intra-musculaire. N'est-ce d'ailleurs pas ce que

l'on a observé avec le 914 administré par voie intra-musculaire? Ce mode d'introduction ne met pas à l'abri de la crise nitritoïde, survenant alors un certain nombre d'heure après l'injection et partant plus dangereuse, puisqu'elle se produit en l'absence du médecin.

D'ailleurs, pour certains auteurs, la toxicité du 914 vis-à-vis du foie et de la peau semble plus forte à quantités égales par doses sous-cutanées fractionnées que par doses intra-veineuses massives.

c) *Inconvénient de la voie intra-veineuse.*

On opposera la facilité de technique de l'injection intra-musculaire, à celle plus délicate de l'injection intra-veineuse.

Nous ne pensons pas que ce ne soit là un argument de très grande valeur. De nos jours, la voie intra-veineuse trouve son indication indiscutée, dans de nombreux cas d'urgence, se présentant dans la pratique courante de tout médecin. De plus, la ponction veineuse permet les prélèvements de sang, nécessités par les exigences du laboratoire moderne. Chaque médecin doit donc savoir faire correctement une injection intra-veineuse et, sans être d'une adresse insigne, chacun y parvient au bout de très peu de temps.

Est-elle toujours possible? N'est-il pas des sujets dont les veines, noyées dans la graisse du tissu cellulaire, sont inaccessibles? Pratiquement, nous pensons que cela est exceptionnel; nous avons une expérience personnelle de plusieurs milliers d'injections intra-veineuses et nous croyons qu'avec une bonne technique (attitude correcte du malade, immobilisation parfaite du plan cutané, aiguille de

calibre et de biseau appropriés) l'on doit toujours arriver à pratiquer une injection strictement intra-veineuse. Pour notre part, même chez des femmes obèses, il ne nous a jamais été donné de devoir y renoncer.

Plus gênante est l'argumentation qui dénie à l'injection intra-veineuse, une activité thérapeutique, aussi grande qu'à l'injection intra-musculaire. Pour en discuter équitablement, il nous faut convenir de ce que nous entendons par activité thérapeutique et quels en sont les éléments. Deux choses la caractérisent: sa rapidité, sa durée.

La première, incontestablement, semble être l'apanage de la voie intra-veineuse.

En est-il de même pour la durée d'action? Celle-ci est, sans doute, en rapport avec le temps d'élimination. Nous ne pouvons, en effet, connaître la dose de corps actif vraiment utilisé par l'organisme; la plupart du temps, non plus, nous ne savons pas sous quelle forme et par quel processus agit le médicament employé. Mais l'étude de l'élimination nous permet indirectement de contrôler l'absorption du produit injecté. Or, entre l'élimination après l'injection intra-veineuse et l'élimination après injection intra-musculaire d'un produit soluble, la différence est de l'ordre des heures; c'est dire que, thérapeutiquement, elle est sans valeur. En serait-il autrement! Nous n'avons pas la preuve qu'une action soudaine, intense, et de courte durée, n'est pas plus à rechercher qu'une action peu intense mais longtemps prolongée. Si le corps employé agit par contact avec l'agent infectieux (et il est logique de la croire pour un corps aussi chimiquement simple que le bismuth), il apparaît qu'une action soudaine, détruisant rapidement le plus grand nombre de parasites, les atteignant à tous les stades de développement, est plus favo-

rable qu'une action minime, même très longtemps prolongée. Celle-ci, souvent trop faible pour détruire le germe, permet le développement de formes accoutumées. de formes de résistance, et, par contre, peut ne pas être, à la longue, sans danger pour les cellules organiques. Ce danger a été maintes fois signalé à propos d'autres médicamments, notamment des arséno-benzènes (Marcel Pinard: Dangers des doses insuffisantes dans le traitement de la syphilis, *Paris Médical,* page 187, 1922), les discussions, à propos de l'administration du 914, par doses croissantes espacées, ou par doses faibles rapprochées (Sicard) en sont une preuve, toujours d'actualité.

Eclectiquement, nous pensons que la voie intra-veineuse et la voie intra-musculaire ont, l'une et l'autre, des indications différentes, que l'on peut déterminer avec quelque précision.

Dans une maladie telle que la syphilis, et en général toutes les fois qu'il convient d'agir vite, ne serait-ce que dans un but de prophylaxie, la voie intra-veineuse nous semble être le procédé de choix. Seulle elle cicatrise, dans les délais minima, les accidents, origine possible de nou velles contagions. Nous croyons cette indication formellement nécessitée par l'intérêt social dans la plupart des cas. Par la suite du traitement d'entretien, en dehors des périodes contagieuses, on agira selon ses préférences personnelles. Pense-t-on que l'action d'un produit injecté par voie intra-musculaire est plus lente, plus régulière, plus profonde que par voie intra-veineuse et que, tel est le but à atteindre, on s'y soumettra.

Ainsi, en nous résumant, nous voyons que la voie intra-veineuse, si attirante par son indolence, ne présente de dangers qu'en raison de la nature du produit injecté, si

elle est pratiquée selon des conditions de technique facile à réaliser (dilution convenable de la solution, lenteur d'injection). Sa rapidité d'action doit toujours la faire préférer, lorsque dans un but de prophylaxie il convient de diminuer au minimum la période de contagion de la maladie.

La toxicité, la nature chimique des produits bismuthiques permettent-elles son utilisation? C'est ce que nous nous emorcerons de rechercher et de montrer par les pages suivantes.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION SUR LA POSSIBILITE DE LA VOIE ENDO-VEINEUSE

Pour que la voie endo-veineuse, *à priori* si avantageuse fut possible dans la médication bismuthique, deux conditions étaient indispensables :

1° *a*) Les produits employés ne devaient ni coaguler, ni précipiter le sérum ;

b) De plus, ils ne devaient avoir aucune action fâcheuse sur les hématies.

2° Ils devaient être dénués de toute toxicité, aux doses thérapeutiques.

Aussi, avant d'expérimenter la toxicité sur l'animal avons-nous recherché sur divers sérums thérapeutiques périmés (sérums antitétanique, antidiphtérique, etc...), et aussi sur divers sérums de malades la possibilité d'action coagulante ou précipitante du tartro-bismuthate de Na et de K, du citrate de Bi, ammoniacal et de l'ionoïde. Opérant, sur un centimètre cube de sérum, nous avons ajouté des quantités croissantes (de une à cent gouttes et plus) des produits essayés en solution à 1 0/0, sans jamais remarquer ni coagulation ni précipitation, même après quarante-huit

heures de contact. Ainsi, *in vitro,* nous avions la certitude de ne point produire, au point d'injection dans la veine, de petits caillots pouvant, par la suite, produire des accidents d'embolus.

De même, mettant en contact, pendant plus de six heures, des solutions isotoniques des médicaments employés avec du sang citraté ou du sang défibriné, nous n'avons pas constaté, à l'examen direct, de déformation ou altération des hématies.

ESSAIS DE TOXICITE

A. — Tartro-Bismuthate de Na et de K

Des recherches de Sazérac et Levaditi, expérimentant sur le lapin donnent les résultats:

Par voie sous-cutanée:

0,20 par kilo, tue le lapin, en deux ou trois jours;

0,10 par kilo fait maigrir notablement sans tuer;

0,05 par kilo, est inoffensif.

Par voie veineuse:

0,02 par kilo (soit 0,009 de Bi métal) tue le lapin en quatre ou cinq jours;

0,01 par kilo (0,0045 de Bi métal) tue le lapin en cinq ou six jours.

D'après ces chiffres nous voyons que la voie intraveineuse serait plus de dix fois plus toxique que la voie sous-cutanée.

Les animaux expérimentés par Benech (cobayes injectés par voie sous-cutanée, lapins injectés par voie intraveineuse) supportèrent, sans choc des injections de 1 et

2 centigrammes d'une solution à 10 0/0. Des injections de 1/2 centigramme, faites tous les deux jours, furent bien supportées, cinq fois de suite, quoique vers la quatrième injection les cobayes furent très mal à l'aise.

Didry, expérimentant sur le chien, chez lequel les résultats sont soumis à de moins grandes variations individuelles que chez le lapin, donne les chiffres suivants :

Avec 0,0025 de Bi métal, par kilo d'animal, survie.

Avec 0,003 de Bi métal, par kilo d'animal, survie.

Avec 0,004 de Bi métal, par kilo d'animal, mort en quatre jours et demi.

Avec 0,005 de Bi métal, par kilo d'animal, mort en cinq minutes trois secondes.

Didry employait une solution titrée à quatre centigrammes de sel par c/c ; il poussait brutalement l'injection d'un seul coup de piston.

Nous n'avons pu, nos ressources en chiens étant limitées, expérimenter la toxicité du tartro bismuthate que sur le lapin.

Voici nos observations :

Observation Première

Lapin adulte, mâle, âgé de 2 ans environs. Deux kilos 700. Reçoit, le 3 mars 1923, une injection intra-veineuse de 0,025 de tartro-bismuthate (Luatol) en solution à 1 0/0, soit 0,0029 de Bi métal par kilo d'animal. L'injection est parfaitement tolérée, l'appétit est conservé.

5 mars 1923. Injection intra-veineuse de 0,05 (solution à 1 0/0), soit 0,009 de Bi métal par kilo d'animal, aucune réaction.

7 mars. Injection intra-veineuse de 0,10 (Luatol), soit 0,015 de Bi par kilo d'animal. On n'observe aucun phénomène immédiat lorsque, par suite d'un mouvement maladroit, l'animal étant ramené à sa cabane, reçoit un coup violent sur le crâne, d'une porte brutalement refermée. Mort immédiate.

Autopsie : estomac plein d'aliment, intestin normal, foie normal, poumons légèrement congestionnés.

Observation II

Lapin de 2 kilos 450, reçoit, le 12 mars, une injection intra-veineuse de 0,03 (Luatol), soit 0,006 de Bi métal par kilo d'animal. Rien à noter.

14 mars. Injection intra-veineuse de 0,08 de Luatol, soit 0,016 de Bi métal par kilo d'animal.

Dix heures après, paralysie du train postérieur. Mort en 34 heures, dans la nuit du 15 au 16 mars.

Autopsie : estomac presque vide, intestin normal, foie congestionné, rate congestionnée, vessie distendue, centres nerveux diffluents.

Examen microscopique : foie, destruction des noyaux, cellules vacuolaires, travées hépatiques détruites. En résumé : nécrose granulo-graisseuse, localisée, loin des vaisseaux ; pas d'altération des canaux biliaires.

Reins : néphrite aiguë, altérations massives des tubes sécréteurs, œdème glomérulaire, anses de Henle altérées, tubes contournés en dégénérescence acidophile massive. Protoplasma vacuolaire granuleux. Cylindres hyalins, cireux dans la lumière, des tubes excréteurs.

Capsules surrénales. Dégénérescence de toutes les couches. Rate : hypoplasie, altération diffuse, dégénérescence

homogène de la pulpe blanche, diminution des éléments et des corpuscules de Malpighi.

Pas de sclérose.

Observation III

Lapin de 2 kilos.

Reçoit, le 15 mars, une injection intra-veineuse de 0,03 de Luatol, soit 0,007 de Bi métal par kilo d'animal. L'injection est bien tolérée.

17 mars. Injection intra-veineuse de 0,04, soit 0,009 de Bi métal par kilo. Pas de réaction immédiate, mais le lendemain l'animal paraît abattu, refuse la nourriture. Cet état persiste deux jours, avec diarrhée abondante.

Le 22 mars, l'animal paraît à peu près rétabli.

Le 26 mars. Injection de 0,06, soit 0,015 de Bi métal par kilo d'animal. Le lendemain l'animal est très abattu, refuse toute nourriture, se cachectise progressivement et meurt le 1er avril.

Autopsie: poumons congestionnés. Estomac et intestins très congestionnés, petites suffusions sanguines de la muqueuse. Rate, reins, foie très congestionnés.

L'examen microscopique n'a pu être pratiqué.

Observation IV

Lapin adulte, 2 k. 400.

Reçoit, le 3 mars, 0,02 Luatol en solution, à 1 0/0 par injection sous-cutanée.

5 mars. Injection 0,05 Luatol sous-cutanée.

7 mars. Injection 0,10 Luatol sous?cutanée.

12 mars. Injection 0,15 Luatol sous-cutanée, soit 0,02 de Bi métal par kilo d'animal.

18 mars. Injection 0,20, soit 0,029 de Bi métal par kilo d'animal.

23 mars. Injection 0,25 en solution, à 2 0/0, soit 0,033, Bi métal par kilo d'animal.

28 mars. Injection 0,30 solution à 3 0/0, soit 0,04 Bi métal par kilo d'animal. Le lendemain, diarrhée assez abondante, l'animal paraît cependant peu inquiet.

2 avril. Injection 0,40 en solution à 4 0/0, soit 0,05 de Bi métal par kilo d'animal.

L'épuisement de notre provision de Luatol nous empêchât de poursuivre nos essais.

En résumé, nous voyons nos animaux en expérience tolérer parfaitement 0,005 *de Bi métal par kilo, être malades avec* 0,006, *mourir en trois jours avec* 0,009, *en trente-quatre heures avec* 0,01.

L'on peut s'étonner de l'écart, quelque peu considérable, existant entre les chiffres obtenus par les auteurs et nous-même.

Avons-nous eu la chance d'une exceptionnelle série d'animaux particulièrement tolérants? Ou peut-on en rendre compte par la technique observée? Au lieu d'une solution à 10 0/0, comme Sazerac et Levaditi; à 0,04 par cc., comme Didry, nous avons toujours employé un taux de concentration à 1 0/0. Au lieu d'envoyer l'injection brutalement et d'une seule poussée, comme Didry, nous avons toujours observé une durée d'injection minimum de trois minutes. Peut-être ces deux facteurs: dilution de la solution, lenteur de l'injection, ont-ils été suffisants pour don-

ner des résultats encourageants, à transporter nos essais de l'animal à la clinique.

B. — Toxicité du citrate de bismuth ammoniacal

On nous permettra de donner, résumé, l'essentiel des expériences que Balzer rapportait en 1889 à la Société de Biologie.

Cet auteur empoyait une solution de citrate de Bi ammoniacal renfermant 0,02 de Bi métal par cc. (Formule de la pharmacopée américaine).

Analyse des observations de Balzer

Observation Première

Chien, 4 kilos 900.

1° Injection 0,15 centigrammes de Bi métallique (7 cc de la solution). Mort en trente-six heures.

Viscères congestionnés. Piqueté hémorragique de la muqueuse gastrique. Plaques de gangrène sur le repli alvéolaire de la mâchoire supérieure et le repli labio-gingival.

L'animal avait reçu près de 0,03 de Bi métal par kilo d'animal.

Observation II

Chien, 10 kilos.

Du 17 au 27 juin, 0,16 centigrammes de Bi métal (1 à 4 centigrammes *pro die*). Rien d'anormal. Cependant, apparition d'un abcès au point d'injection par altération de la solution. Après évacuation, injection 0,10 centigrammes de Bi métal en deux jours. Mort le 5 juillet. Pas de lésion buccale, viscères congestionnés, sauf les reins qui sont pâles grisâtres.

Observation III

Chienne Terre-Neuve, 16 kilos.

Du 12 au 19 juin, 0,75 centigrammes d'oxyde de Bi, en suspension dans l'huile de vaseline. Pas de phénomène local ou général.

20 au 27 juin, 0,16 centigrammes de Bi (solution de citrate, 2 à 5 centigrammes pro-dié).

1er juillet 0,04.

2 juillet, 0,06.

3 juillet, abcès du flanc droit incisé.

5 juillet, 0,04.

6 et 8 juillet 0,06. Bon état général.

9 juillet, apparition de la stomatite.

20 juillet, mort.

Ainsi l'animal reçut, du 12 juin au 9 juillet, 0,75 d'oxyde de Bi et 0,36 de citrate de Bi.

Autopsie: épanchement pleural de la plèvre droite; bronchopneumonie double.

Observation IV

Petit chien de 7 kilos.

12 juin, injection 0,02.

13 juin, gingivite.

19 juin, injection 0,01, renouvellée les 20 et 21.

22 juin, injection 0,02.

23 juin, nouvelle poussée de gingivite.

2 juillet, injection 0,02, extension des lésions buccales.

5 juillet, injection 0,02.

Cessation des injections; les ulcérations ginfiivales disparaissent progressivement. L'état général se rétablit parallèlement grâce à une alimentation, de plus en plus substantielle.

Sur ces quatre observations nous voyons :

Une mort par septicémie consécutive à des abcès au point d'inoculation.

Une mort par affection inter-currente (broncho-pneumonie double et pleurésie purulente).

Une mort par dose élevée en solution très concentrée.

Une survie.

ESSAIS PERSONNELS DE LA TOXICITE DU CITRATE DE BI

Observation Première

Chien épagneul blanc, à taches noires et feu, 10 k. 500.

Le 7 mars 1923, reçoit une injection dans la veine saphène externe gauche de 0,08, d'une solution de citrate de bismuth, à 1 0/0, soit 0,003 de Bi métal par kilo d'animal.

L'injection est immédiatement bien supportée, pas de modification du pouls ni de la respiration.

8 mars, l'animal est abattu, refuse toute nourriture, présente une soif intense. Ses selles sont sanguinolentes.

9 mars. Etat stationnaire. Selles uniformément noires.

11 Mars. Amaigrissement appréciable. L'animal refuse toujours toute nourriture.

Petites ulcérations semi-lunaires entourant le collet des premières molaires inférieures symétriquement à droite et à gauche.

14 mars. L'état général semble un peu amélioré, malgré le refus persistant de nourriture. Les parotides sont tuméfiées, douloureuses. Les ulcérations du rebord gingival s'étendent, l'animal présente un écoulement abondant de salive fétide.

15 mars. Grande escharre le long du bord labio-gingival droit. Etat général stationnaire, mais l'animal consent à s'alimenter un peu avec du lait.

—16, 17, 18, 19 mars, même état.

20 mars. L'escharre se déterge un peu en surface mais s'étend à la joue; à gauche, les ulcérations se détergent sensiblement. Meilleur état général.

25 mars. Les ulcérations sont cicatrisées, l'état général s'améliore de plus en plus, l'animal s'alimente.

26 mars. Nouvelle injection de 0,08 centigrammes de citrate de Bi, bien tolorée.

29 mars. Injection 0,10 citrate de Bi, soit 0,004 par kilo d'animal de Bi métal.

30 mars. Animal inquiet, soif vive, réapparition d'ulcérations au niveau des molaires gauches. Lavages buccaux avec solution de 914.

2 avril. Les ulcérations sont cicatrisées, l'animal mange et redevient gai.

Observation II

Chien noir, 9 kilos 750.

Reçoit, le 25 mars, une injection de 0,04 de citrate de Bi, soit 0,002 de Bi métal par kilo, par voie intra-veineuse. L'injection est bien supportée.

27 mars. Injection de 0,06 de citrate de Bi, soit 0,03 environ de Bi métal par kilo d'animal.

30 mars. Injection de 0,08 de citrate de Bi, soit 0,0042 environ de Bi métal par kilo. Diarrhée peu abondante. L'animal conserve l'appétit.

2 avril. Injection 0,10 centigrammes de citrate, soit 0,005 de Bi métal par kilo d'animal.

3 avril. Diarrhée abondante. L'animal est abattu, prostré, refusant toute nourriture.

4 avril. Amaigrissement notale, l'état général s'aggrave.

5 avril. Mort.

Autopsie. Viscères congestionnés.

L'examen microscopique n'a pu être pratiqué.

Observation III

Jeune chienne caniche noire, 7 kilos 775.

Reçoit le 1er avril une injection intra-veineuse de 0,02 citrate de Bi, bien tolérée.

3 avril.	Injection intra-veineuse	0,02	citrate de	Bi.	
5 avril	—	—	—	—	—
7 avril	—	—	0,04	—	—
9 avril	—	—	—	—	—
12 avril	—	—	—	—	—

Au cours de l'injection, l'animal passe la langue, à plusieurs reprises, sur les gencives (choc dentaire?)

15 avril. Injection 0,02.

18 avril. Injection 0,05.

20 avril. Injection 0,05. Petites ulcérations apparaissent au niveau de la canine inférieure gauche.

25 avril. La stomatite est guérie.

L'animal a reçu, en vingt-deux jours, 0,33 de citrate de Bi, soit 0,02 de Bi métal par kilo d'animal.

Observation IV

Chien jeune, de 7 kilos et quart. Reçoit le 7 mars une injection sous-cutanée dans le flanc gauche, de 0,07 d'une

solution de citrate de Bi, à 1 0/0, soit près de 0,005 de Bi métal par kilo d'animal.

Aucun phénomène local ni général observé. Entrain et appetit conservés.

12 mars. Injection de 0,13 de la même solution, soit 0,009 de Bi métal par kilo d'animal.

15 mars. Troisième injection 0,20, soit 0,013 de Bi métal par kilo d'animal.

18 mars. Injection 0,25, soit 0,017.

21 mars. Injection 0,35 (solution à 2 0/0, soit 0,025).

26 mars. Injection 0,45 (solution à 3 0/0, soit 0,032).

Observation A

Lapin 1 kilo 350. Reçoit, le 12 mars, une injection intraveineuse de 0,002 d'une solution de citrate de Bi, à 1 0/0, soit 0,07 de Bi métal par kilo d'animal.

Mort le 13, dix-huit heures après l'injection.

Autopsie: épanchement de liquide sanguinolent dans la cavité péritonéale; intestins congestionnés, sans ulcération ni perforation; la muqueuse de l'estomac présente un fin piqueté hémorragique très discret. Foie: très congestionné, résistant, criant sous le scalpel. La coupe présente, de loin en loin, des points blanchâtres, de la grosseur d'une tête d'épingle.

Rate congestionnée. Reins légèrement congestionnés. Poumons congestionnés, surtout à la base gauche. Cœur normal.

Examen microscopique: foie, très altéré. Travées hépatiques non respectées. Fonte des épithéliums. Hémorragie interstitielle. Kystes parasitaires, parasites également

à l'intérieur des canalicules biliaires, desquamation de ces canalicules.

Rate: disparition dès éléments cellulaires de la pulpe blanche, diminution des corpuscules de Malpighi.

Reins: néphrite suraiguë, lésion des cellules, de l'anse de Henle et des tubes contournés, œdème glomérulaire, tubes excréteurs vides, congestion diffuse.

Capsules surrénales: lésions massives des éléments cellulaires de toutes les couches, noyaux en picnose.

Observation B

Lapin 2 kilos 350. Reçoit, le 12 mars 1923 injection sous-cutanée de 0,02 centigrammes de la solution de citrate de Bi à 1 0/0, soit 0,003 de Bi métal par kilo.

14 mars 1923. Injection 0,04 de la même solution, soit 0,006 de Bi métal par kilo d'animal.

17 mars. Animal inquiet, mange peu.

18 mars. Animal très prostré, sans paralysie.

19. Etat stationnaire.

20 mars. Mort.

Autopsie: viscères très congestionnés. Le foie présente les mêmes lésions macroscopiques que dans l'observation précédente.

L'examen microscopique confirme, d'ailleurs, le diagnostic. Les lésions cellulaires imputables au bismuth sont très discrètes mais l'on trouve dans le foie de nombreux points parasités.

Observation C

Lapin 1 kilo 500. Reçoit, le 14 mars 1923, une injection intra-veineuse de 0,01 citrate de Bi dans 4 centimètres cubes d'eau distillée, soit 0,004 de Bi métal par kilo.

Du 15 au 17 mars, rien à signaler.

18 mars. L'animal est inquiet, prostré, sans paralysie.

19 mars. L'animal mange tout.

20 mars et 2- mars, état stationnaire.

22 mars. Mort à midi.

Autopsie: viscères peu congestionnées mais présence dans le foie de nombreux points blanchâtres qui paraissent être comme, dans les observations précédentes, l'indice de lésion parasitaire.

Didry, employant une solution concentrée de citrate de bismuth obtient une survie avec 0,0025 de Bi métal par kilo d'animal. La mort, en quatre jours et demi, avec 0,003; en quatre jours avec 0,004 et en deux minutes avec 0,005. (Expérimentation sur le chien).

L'on voit, dans nos observations personnelles, que le chien 1 a survécu à 0,004 de Bi métal par kilo et que la mort du chien 2 n'est apparue que 3 jours après l'injection de 0,005. Le chien 3 a survécu à une dose totale de 0,02 de Bi métal par kilo d'animal, administrée en vingt deux jours. D'autre part, la dose de 0,03 de Bi métal par kilo d'animal, administré par voie sous-cutanée après une série de doses croissantes, n'a pas entraîné la mort, comme dans le cas de l'observation première de Balzer, où elle fut administrée d'emblée, en solution très concentrée.

Le lapin A est mort 18 heures après l'injection de 0,007.

Le lapin B a survécu à 0,003, est mort huit jours après 0,006.

Le lapin C est mort 8 jours après 0,004.

A noter que ces trois animaux étaient porteurs de parasites (coccidies ougréganrines?) dans leur foie.

Sans attribuer une importance absolue à des chiffres auxquels le hasard des fractions ne donne qu'une valeur approximative, on est obligé, malgré tout, de s'en tenir à eux comme thème de comparaison. Nous voyons ainsi nos chiffres de toxicité encore sensiblement supérieurs à ceux de Didry.

Nous n'invoquerons pas d'autres faits pour expliquer cette différence que la dilution de nos solutions et la lenteur de nos injections. Didry, en effet, invoque notamment une attaque bulbaire pour expliquer la mort immédiate, avec 0,004. Nous pensons l'avoir évitée en ne poussant pas, comme lui, brutalement l'injection à fond.

C. — Essais de la toxicité de l'ionoïde de Bi

Dans cette préparation l'élément métallique est lié, fixé aux granules ou micelles d'un colloïde organique, l'amidon, sous forme d'une gelée, réduite en particules et mise en suspension dans l'eau. Cette gelée se fluidifie sous l'influence de la chaleur, en libérant les granules ultra-microscopiques du métal colloïde. L'isotonie de ce liquide est réalisée préalablement, soit par du chlorure de sodium, soit par de la glycérine, soit par du glucose en quantités équimoléculaires.

Les chiffres de toxicité donnés par Fouard sont de 2

milligrammes 2 par kilo d'animal, dose mortelle limite chez le lapin neuf. Il fait remarquer que chez l'animal, préparé par une série de 18 injections de 1 milligramme, faites chaque jour, une dose de 2 milligramme 7 est parfaitement tolérée sans aucun phénomène morbide.

Chez le chien, la dose mortelle est comprise entre 2 milligrammes 2 et 3 milligrammes 4, plus voisine de cette dose puisque le chien (1) est mort seulement huit jours après l'injection et que, d'autre part, le chien (2) ayant reçu la dose de 2 milligrammes 2 n'a pas été influencé par cette dose.

Nous avons obtenu nous-même des chiffres un peu différents (2 mm. 3 entraînant la mort en 24 heures, 2 mm. 5 après une injection de 2 mm. 2 étant suivie de survie), mais l'on sait les variations souvent assez grandes que l'on observe dans l'expérimentation sur le lapin. Aussi préférons-nous ne tenir compte que des observations sur le chien, obligeamment communiquées par M. C. Hebray, médecin vétérinaire à Vincennes.

ESSAIS DE TOXICITE DU BISMUTH COLLOIDAL
de E. FOUARD

(Sur chiens en injection intra-veineuse)

Le colloïde injecté contient 3 milligrammes 3 de métal par centimètre cube.

Premier chien. — Poids: 21 *k.* 500.

Reçoit, en une seule injection, 30 milligrammes de bismuth métal, soit 1 *milligramme* 37 *par kilogramme.*

La tolérance est parfaite, l'animal reste en excellente santé.

L'injection a été faite le 5 juillet 1922. Depuis cette époque le chien, qui a pu être suivi, n'a jamais présenté la plus petite indisposition.

Deuxième chien. — Poids, 22 *k.* 500.

Reçoit, en une seule injection, 50 milligrammes de bismuth métal, soit 2 *milligrammes* 2 *par kilo.*

Injection faite le 5 juillet 1922. Le lendemain, le chien a présenté un peu de diarrhée qui a disparu rapidement. Depuis cette date, aucune manifestation. On voit l'animal journellement.

Troisième chien. — Poids, 25 *k.* 500.

Reçoit, en une seule injection, 89 milligrammes de bismuth métal, soit 3 *milligrammes* 4 *par kilo.*

L'animal présente aussitôt des phénomènes d'intoxication. Quatre jours après il pèse seulement 20 kilos 100; il a perdu 5 k. 500 en quatre jours. Il meurt le huitième jour après l'injection, dans un état de cachexie extrême.

Injection faite le 21 juillet. Quelques heures après l'injection (deux heures), vomissements, soif ardente, anorexie complète; l'animal n'accepte que de l'eau. Ces symptômes restent les mêmes jusqu'au 25; la respiration est accélérée, dyspnéique. Le 25, le chien ne pèse que 20 k. 500, diarrhée abondante. Le 27, stomatite diffuse. Le 28, liseré gingival très prononcé; dans la diarrhée un peu de sang; les yeux caves et chassieux; jetage mucopurulent par les deux narines, dyspnée intense. Le 29, mort à 17 heures. Congestion généralisée, sang incoagulé, cœur en diastole, foie légèrement hypertrophié, tuméfaction trouble, pas de gouttelette graisseuse. Vesicule biliaire très dilatée, rein congestionné très fortement dans la zone corticale, maigreur extrême.

Quatrième chien. — Poids, 24 *k.* 500.

Reçoit, en une seule injection, 109 milligrammes de bismuth métal, soit 4 *milligrammes* 4 *de bismuth métal par kilo.* L'animal meurt dix-neuf heures après l'injection.

Injection faite le 21 juillet 1922. Une demi-heure après l'injection, dyspnée, vomissements incoercibles, diarrhée abondante, symptômes allant en s'aggravant d'heure en heure, jusqu'à la mort survenue dix-huit heures après l'injection. Tous les organes présentent de l'inflammation aiguë, sans autres lésions de dégénérescence.

Nous synthétisons les divers résultats de toxicité de divers produits essayés dans le tableau suivant:

	SAZERAC et LAVADITI	DIDRY	FOUARD	**Résultats personnels**
Tartro-Bismuthate de Na et de K.	0.003	0.004		0.006
Citrate de Bi	0.005	0.003		0.005 lapin 0.003 chien
Bismuth colloïdal		0.075 (?)	3 m/mgr (chien) 2 m/mgr 2 (lapin neuf) 2 m/mgr 7 (lapin préparé).	2 m/mgr 5 lapin

Ainsi, après avoir vu que ni le tartro-bismuthate, ni le citrate de Bi, ni le Bi colloïdal ne précipitent ou coagulent le sérum, n'ont aucune action fâcheuse sur les hématies, nous voyons que la doxe toxique de Bi métal par kilo d'animal est de l'ordre de 0,004 en moyenne pour ces produits.

Si nous supposons un homme de 60 kilos, cette dose serait de 0,240. Considérant le citrate, le sel de bismuth le plus riche en métal, employés par nous, ces 240 milligrammes correspondent à 42 centigrammes, dose très éloignée des doses thérapeutiques.

Par ailleurs, il serait peut-être conforme à la réalité de considérer non plus seulement la toxicité par rapport au kilo d'animal, mais aussi par rapport à la quantité de sang que contient ce kilo d'animal. En effet, une même quantité de toxique doit être moins nocive si elle est plus diluée dans une plus grande quantité de sang. Ainsi, pour le Bi colloïdal, les chiffres d e 2 mmq. 2 donnés pour le lapin qui possède 3,22 0/0 de son poids de sang, de 3 mmq. pour le chien qui en renferme, 5, 90 0/0 doivent être très éloignés des chiffres à envisager pour l'homme qui possède 9,20 pour 100 de son poids en sang. Sans doute, dans toutes les questions relatives à la toxicité doit-on faire intervenir un facteur de prédisposition individuelle ou de race; il n'en est pas moins vrai que les considérations énoncées ci-dessus paraissent intéressantes et mériteraient d'être étudiées.

De toutes ces considérations, relatives à l'action sur les éléments sanguins des produits essayés et de leur toxicité découle la possibilité logique et non imprudente de leur injection intra-veineuse. Les résultats cliniques ne nous ont pas déçus.

N.-B. — MM. Grenet et Drouin ont préparé et présenté un dérivé bismutho-benzoïque sulfité, qui a fait le sujet de la thèse de Bianquis. Il ne nous a pas été permis d'avoir ce médicament à notre disposition. Nous ne pourrons donner, à son propos, que les indications recueillies dans le travail de Bianquis.

« Son injection intra-veineuse ne produit ni choc immédiat, ni mort rapide. Sa toxicité paraît moins grande que celle des autres composés bismuthiques étudiés, puisque à la dose de 0,01 de bismuth métallique par kilo d'animal il est bien toléré sans amaigrissement notable. La dose de 0,015 par kilo d'animal est suivie de l'amaigrissement progressif amenant la mort en quatre ou cinq jours, l'injection de 0,02 provoque la mort en vingt-quatre heures environ. A l'autopsie on observe de la congestion aiguë des poumons, du foie et des reins, de l'épanchement pleural, de l'ascite ».

Injecté par voie intra-veineuse chez l'homme, ce produit est parfaitement toléré. Nous en parlerons à propos des résultats thérapeutiques immédiats.

On trouve également dans le commerce une suspension de tartro-bismuthate, en milieu soufré, dénommée sigmuth, livrée pour être employée par voie veineuse. Nous ne pouvons que la signaler ici, n'en ayant aucune expérience personnelle.

Dans le *Bruxelles Médical* d'octobre 1922, Van den Branden signale l'emploi d'un composé bismuthique de fabrication belge: le Bi 36, par voie veineuse.

CHAPITRE IV

EMPLOI DE LA VOIE ENDO-VEINEUSE DANS L'ADMINISTRATION DE CERTAINS COMPOSES BISMUTHIQUES

Nous apportons ici les résultats d'un certain nombre de traitements de syphilis secondaire, de syphilis viscérale ou tertiaire par le tartro-bismuthate de Na et de K, par le citrate de Bi et par le bismuth colloïdal employés en injections intra-veineuses.

Un certain nombre d'observations de tartro-bismuthate, injecté dans les veines existant dans la littérature médicale, Wallon ayant consacré sa thèse à l'étude du Bi colloïdal, nous avons fait porter le plus grand nombre de nos recherches personnelles sur le citrate de Bi. Le sel utilisé à cet effet fut préparé selon le procédé indiqué par Fabrègue, en solution à 1 0/0, un centigramme de sel correspondant à 1 centimètre cube de la solution. Le taux constant de ce sel est de 52 0/0 en Bi métal. Après avoir fait un essai sur nous-même, pour rechercher quels pouvaient être les phénomènes locaux ou généraux observés, nous nous sommes adressés à des malades syphilitiques anciens, le plus souvent scléreux généralisés, entrés dans un service de médecine générale pour affection quelconque. En effet, qui peut le plus peut le moins. Ces malades, tous

porteurs de tares viscérales plus ou moins manifestes, étaient, *à priori,* plus fragiles, plus sensibles au traitement bismuthique, surtout employé par voie veineuse. Si donc, cette catégorie de malades témoignait d'une certaine tolérance à notre méthode, nous n'avions plus à hésiter pour l'appliquer à des syphilitiques en période secondaire.

Nous donnerons ici les résultats de neuf observations de malades traitées par le citrate de bismuth.

En voici le détail : trois syphilitiques anciens, à réactions de B. W. positives et qui, depuis longtemps, n'avaient plus été traités d'une manière suivie;

Une intolérante à l'arsénic (crise nitritoïde);

Une syphilitique ancienne, atteinte d'un ictère arséno benzolique et d'une gingivite mercurielle;

Quatre syphilis secondaires en évolution.

Nous apportons, de plus, trois observations personnelles de malades traités par le tartro-bismuthate de Na et K, et l'analyse de quelques observations du même sel, publiées par Bénech.

L'analyse des observations de Bi colloïdal, publiées par Wallon, dans sa thèse, et onze observations personnelles de syphilis secondaire.

A. — Technique employée

Nous n'insisterons, à ce propos, que sur deux points qui, au cours de ce travail, ont déjà, à maintes reprises, attiré notre attention.

1° La dilution des solutions employées.

Nous n'avons fait usage que de solution à 1 0/0; le citrate de Bi nous était livré à ce taux et nous avons dilué

le Luatol, ajoutant 9 centimètres cubes d'eau Bi distillée, stérilisée, à une ampoule d'un centimètre cube (0,10 de sels).

Cette précaution explique, ainsi que nous l'avons déjà dit, les chiffres de toxicité obtenus dans nos expériences, sensiblement moins élevés à ceux indiqués par les divers auteurs.

Nous lui attribuons, en grande partie, la bonne tolérance à la voie endo-veineuse, observée chez nos malades. Cette dilution est suffisante, un taux de concentration inférieure, outre qu'il pourrait produire des accidents hémolytiques, entraînerait une technique plus compliquée par l'obligation d'opérer sous un plus grand volume, pour une même dose de produits actifs.

2° La vitesse de nos injections.

Nous rappellerons ici cette nécessité sur laquelle nous avons déjà insisté au chapitre I de notre travail, en citant les observations très intéressantes rapportées par Gonin, dans les *Annales de Dermatologie* de mars 1923. Nous avons toujours mis un minimum de 2 minutes et quelquefois 3 ou 4 minutes, à injecter 10 centigrammes de sel de Bi dissous dans 10 centimètres cubes d'eau. Et nous ferons de cette technique une condition absolue à la bonne tolérance des produits injectés par voie veineuse.

B. — Posologie et conduite du traitement

Nous pensions pouvoir, par l'étude de l'élimination urinaire, parvenir à déterminer, avec quelque précision, le rythme convenable à donner au traitement bismuthique intra-veineux. Il nous faut reconnaître que ce but était

bien au-dessus de nos moyens. Déjà plusieurs chimistes nous avaient averti de nombreuses causes d'erreur pouvant fausser l'interprétation des opérations de dosage du Bi. Notamment lorsque, au cours des manipulations, on reprend les produits de calcination par l'acide azotique, un excès de cet acide peut donner avec le réactif de Léger la réaction caractéristique des produits bismuthiques. Par ailleurs, la technique du dosage demande une installation coûteuse et compliquée et un laboratoire disposé, loin de tout odorat sensible. La calcination des urines jusqu'à cendres grises dégage, en effet, des odeurs insupportables.

Nous pensions, par pis aller, pouvoir déterminer approximativement le moment où le bismuth n'apparaît plus dans les urines. Il eut fallu, pour cela, la possibilité de la recherche directe par le réactif de Léger. Or, sans doute, le Bi était éliminé sous une forme complexe qui ne permet point à la réaction, par ailleurs très sensible, de se produire par simple contact direct. Peut-être est-il en combinaison avec les acides sulfo-conjugués. Nous avons essayé de détruire une telle combinaison, en oxydant ou en réduisant par divers procédés les acides sulfo-conjugués; nos essais sont encore en cours et nous n'avons point de résultats sérieux à donner.

Cependant, il est un point qui, approximativement, peut donner quelques indications sur l'intervalle à laisser entre deux injections. C'est la sensation d'agacement dentaire se produisant au cours de l'injection. Liée, semble-t-il, avec l'élimination du bismuth, elle persistait deux à trois jours, chez certains de nos malades, en dehors de tout accident septique de la bouche.

Mais nous ne donnerons, bien entendu, cette indication que pour ce qu'elle vaut, c'est-à-dire toute d'approximation.

Nous nous en reporterons donc simplement aux indications fournies par Bénech, sur le tartro-bismuthate, et par Fouard, sur le Bi colloïdal.

Bénech a retrouvé le Bi dès la deuxième heure, le maximum d'élimination se faisant pendant la quatrième heure. Après huit jours d'injections journalières (0,10), l'élimination recherchée, six jours après la cessation du traitement décéla encore des traces de Bi.

Le chien n° 3, injecté par M. Hébray, reçut 89 milligrammes de Bi en une seule injection. Au bout de 24 heures, 31 milligrammes, soit les 8/9e, étaient éliminés.

Quant à la direction du traitement, trois méthodes s'offrent à nous :

a) *Injections quotidiennes à doses constantes* (0,10 *tous les jours*).

Elle fut employée par Bénech qui, à la quatrième injection, laissait un repos de deux à quatre jours, pour reprendre ensuite sur le même mode. Le premier argument qu'on puisse lui opposer est de n'être guère possible qu'à l'hôpital. De plus, elle peut, dans une certaine mesure, entraîner chez certains sujets, aux viscères déficients, une accumulation du produit injecté. Cependant, Bénech n'a point signalé d'accident de cet ordre.

b) *Injections à doses croissantes, de plus en plus espacées;*

C'est celle que nous avons suivie dans nos premières observations de citrate. Elle est la moins bien tolérée, aussi bien quant aux accidents buccaux qu'aux phénomènes généraux. De plus, dans un temps donné, elle n'arrive, malgré tout, à ne faire bénéficier le malade que d'une quantité peu considérable de médicament actif.

e) *Injections à doses constantes, répétées à un intervalle constant (tous les deux ou trois jours).*

C'est à celle-là que nous nous arrêtons. Elle n'expose point aux phénomènes d'intolérance observés avec les doses élevées, elle expose au minimum de risques d'accumulation, elle peut être continuée très longtemps et fait ainsi bénéficier le malade d'une dose totale relativement considérable, en un temps très court.

Comme limite de tolérance, Bénech donne 0 eq. 20 de sel, parfois 0,30, exceptionnellement 0,40. La moyenne semble être donc de 0,20 (tartro-bismuthate). Pour notre part, avec le même sel, nous n'avons jamais dépassé 0,25 n'ayant, d'ailleurs, jamais observé d'accidents. Avec le citrate de Bi (52 0/0 de Bi métal, nous pensons qu'il vaut mieux ne point dépasser 0,20 et s'en tenir comme moyenne à 0,10 ou 0,15 par injection tri-hebdomadaire.

Comme dose totale, très variable selon la tolérance individuelle de chaque sujet et selon le sel employé, nous pensons que l'on peut suspendre temporairement le traitement lorsqu'on a atteint 0,75 à 1 gramme de Bi métal.

C.— Tolérance générale à la voie endo-veineuse des produits bismuthiques

Il nous a été donné de ne jamais observer le moindre accident, le moindre phénomène de choc; ni dyspnée, ni angoisse. Au cours de l'injection, le pouls et la respiration ne subissent aucune modification appréciable.

Cependant, dans certaines observations, on retrouve quelques phénomènes gastro-intestinaux, d'ailleurs peu marqués et de courte durée. Ils consistent en nausées, vo-

missements, diarrhée. Ils se produisent, soit à la première injection et peuvent être accompagnés de courbature généralisée, d'élévation de température et de céphalée, soit au cours même du traitement.

La fréquence relative est la suivante. Dans nos observations ils sont relevés : deux fois sur 9 malades traités par le citrate de Bi, une fois sur 11 malades traités par l'ionoïde de bismuth, deux fois sur les 8 malades traités à l'inoïde par Wallon.

En aucune façon ils n'inquiètent le malade et nécessitent l'interruption du traitement. il est seulement indiqué de diminuer temporairement les doses des injections suivantes. Nous pensons qu'il est également indiqué de pratiquer les injections assez éloignées des repas, sans que le jeûne soit aussi rigoureusement à conseiller qu'avec les injections de 914.

Nous savons, en effet, que dans ce cas il est logique d'éviter l'acidité humorale post-prandiale puisque l'hypoalcalinité des humeurs ou du produit injecté suffirait à expliquer la pathogénie des crises nitritoïdes arsénicales (Milian). Rien de tel n'est à invoquer à propos des injections des sels bismuthiques.

D. — Inconvénient de la voie endo-veineuse

A vrai dire, il n'en est qu'un d'inhérent à la voie indoveineuse. Nous voulons parler des phénomènes douloureux se produisant au niveau des maxillaires au cours même de l'injection.

Il convient d'ajouter, d'ailleurs, que ces phénomènes sensitifs consistent plutôt en un agacement dentaire, d'in-

tensité variable, accompagné quelques fois de salivation peu abondante qu'en douleur véritable. C'est la sensation comparable à celle éprouvée en se gargarisant avec une solution astreingente ou légèrement acide que nous avons connue à la fin de l'injection intra-veineuse de citrate (0,05), pratiquée sur nous-même.

Cet agacement va d'ailleurs en décroissant. Disparaissant très vite chez certains sujets, il persiste, au contraire, mais en s'atténuant, pendant trois ou quatre jours chez d'autres (et n'apporte d'ailleurs aucune gêne fonctionnelle, aucun trouble de la mastication). Sa fréquence et sa date d'apparition sont également variables.

Bénech l'a constaté avec le tartro-bismuthate , à la troisième ou cinquième injection (en cas d'injection quotidienne).

Nous le relevons cinq fois sur neuf cas avec le citrate de Bi :

Se produisant une fois à la deuxième injection;
Une fois à la quatrième;
Deux fois à la cinquième;
Une fois à la troisième et à la septième.

Avec l'ionoïde de Bi (observations personnelles), sept fois sur 11 cas se produisant :

Une fois à la première injection;
Une fois à la deuxième et à la cinquième;
Une fois à la troisième;
Une fois à la quatrième et à la douzième;
Une fois à la première et à la sixième;
Une fois à la troisième et à la deuxième;
Une fois à la septième.

Dans les observations de Wallon il est noté quatre fois sur huit cas se produisant:

Une fois à la première injection;
Une fois à la quatrième;
Une fois à la huitième;
Une fois à la quatorzième

L'on constate, par cette émunération, combien peu schématiquement apparaît cette douleur au cours des injections bismuthiques.

Se manifestant au début ou à la fin du traitement, une seule fois, ou réapparaissant à une nouvelle injection, plus ou moins éloignée, la douleur n'est pas plus régulière ou constante dans son intensité que dans son apparition. Sa seule caractéristique est d'être simultanée à l'injection et d'avoir tendance à disparaître très rapidement. Jamais elle n'a apporté de gêne à l'alimentation du malade. Elle nous a apparu plus fréquente mais moins intense avec le bismuth colloïdal qu'avec le citrate de Bi; de même que la première préparation a produit moins souvent de gonflement gingival que la seconde.

Ce choc dentaire semble particulier au bismuth. Dans des essais datant de 1919, Grenet et Drouin l'avaient déjà constaté en introduisant d'autres sels de Bi dans les veines. Il est vraisemblablement en rapport avec l'élimination quasi immédiate qui se produit au niveau des glandes salivaires et que l'on peut constater expérimentalement. Son intensité et son apparition semblent être liées, dans une certaine mesure, avec la vitesse d'injection et la concentration de la solution.

C'est ainsi qu'au cours d'une même injection nous avons pu la faire apparaître, en poussant plus rapidement le piston, tandis qu'après un arrêt de quatre minutes l'in-

jection étant reprise très lentement, la douleur ne se manifestait pas.

Il n'est d'ailleurs pas particulier à l'injection intraveineuse et apparaît aussi, quoique moins fréquemment, par voie intra-musculaire ou sous-cutanée (peut-être aussi parce que dans cette voie les préparations insolubles sont plus fréquemment utilisées). Elle a été signalée au cours d'une injection de Trépol, par Wallon et au cours d'une injection sous-cutanée de tartro-bismuthate chez le chien, par Didry.

Dans une certaine mesure, ces phénomènes douloureux peuvent nous permettre de classer nos malades, quant à leur tolérance au bismuth:

a) *Malades supportant bien le bismuth:*

Ils ne présentent aucune réaction douloureuse mais seulement un léger agacement des dents, tout à fait fugace;

b) *Malades supportant mal le bismuth:*

Chez lesquels la douleur apparaît à la quatrième ou cinquième injection, va en augmentant, s'accompagnant de salivation plus ou moins abondante, jusqu'à revêtir le caractère de névralgie très intense, avec quelquefois sensation de constriction des mâchoires;

c) *Malades intolérants au bismuth:*

Chez ces malades, à la première ou deuxième injection, apparaît une douleur intense, localisée aux branches descendantes du maxillaire inférieur. Elle dure quelques secondes à peine, mais peut être atroce dans certains cas. Elle s'accompagne de brûlures de la muqueuse buccale et de boursouflement passager de la gencive, à la face inter-

ne du maxillaire inférieur. Elle peut obliger le malade à s'étendre quelques instants.

Bénech indique, comme traitement, des lavages très chauds, en additionnant, l'eau de lavage, de quelques gouttes de laudanum. A titre prophylactique nous indiquerons, une fois de plus, de pousser très lentement l'injection et de n'employer que des solutions diluées. Personnellement, nous ne connaissons ces phénomènes dentaires que sous la forme agacement simple et à un degré un peu plus avancé, de douleur dentaire de l'ordre d'une rage de dents banale. Mais jamais nous ne l'avons vu prendre le caractère névralgique horrible qu'a signalé Bénech. Et nous pensons que cette différence d'intensité douloureuse est sous la dépendance des précautions observées et ci-dessus signalées.

Les accidents secondaires à la médication bismuthique sont d'un seul ordre: les accidents buccaux (gingivite ou stomatite). Bénech en a donné une excellente description: « La stomatite bismuthique revêt des caractères particuliers: aspect blanchâtre de la muqueuse du voile du palais et de la face interne des gencives du maxillaire inférieur, et ulcération de la face inférieure de la langue, à la hauteur des veines ranines et des canaux excréteurs des glandes sublinguales et aussi, et surtout, des conduits excréteurs de la glande de Nuhn ».

La pathogénie invoquée est la même que celle de la stomatite mercurielle. La théorie toxique est rejetée. Galippe défend la théorie infectieuse. Quelle que soit son origine, toute stomatite toxique est contagieuse, auto-inoculable, présentant les mêmes caractères et les mêmes lésions que les stomatites infectieuses pures et la stomatite ulcéreuse de Bergeron. Pour expliquer l'apparition d'une stomatite

mercurielle ou bismuthique, Galippe invoque des modifications chimiques de la salive, qui la rendent favorable à la culture des hôtes normaux de la cavité buccale. De saprophytes ils deviennent virulents.

La théorie toxi-infectieuse admet une opinion moyenne. Si l'origine infectieuse est évidente, elle envisage le rôle du facteur toxique, qui s'oppose à la régénération de l'épithélium buccal et entrave la phagocytose. Milian, Périn, Balzer invoquent une altération vasculaire des réseaux venant se terminer dans la muqueuse, l'oblitération vasculaire jouant un rôle mécanique notable dans la génèse du processus ulcéreux et de nécrose épithéliale. Enfin, des preuves bactériologiques, expérimentales, histologiques, militent en faveur d'une association fuso-spirillaire comme agent de la stomatite bismuthique. (Le lapin chez lequel on ne trouve pas de fuso-spirille ne présente jamais de stomatite bismuthique).

En faisant exception de notre malade présentant déjà une stomatite mercurielle, nous n'avons observé la stomatite bismuthique que deux fois sur onze observations de citrate de Bi. Et encore notre malade de l'observation III n'avait-il que des chicots branlants, tous plus ou moins atteints d'alvéolite suppurée.

Deux autres de nos malades ont présenté du gonflement transitoire des gencives sans importance.

Nos deux malades, traités par le tartro-bismuthate n'ont présenté aucun accident buccal.

Chez nos huit malades, traités avec l'ionoïde de Bi, un seul présente une stomatite sérieuse, l'obligeant à suspendre le traitement; deux autres une stomatite bénigne; trois autres ont présenté du gonflement peu marqué des gencives.

En dépouillant les observations de Wallon nous trouvons, sur huit malades, quatre stomatites légères, trois liserés gingivaux; un malade n'a présenté aucune manifestation buccale.

En nous rapportant aux cas publiés de stomatites survenant au cours de traitement par injection intra-musculaire, nous devons constater que les accidents buccaux sont beaucoup moins intenses, beaucoup moins graves, beaucoup moins étendus au cours des injections intra-veineuses. Ils cèdent, de même, beaucoup plus facilement.

Parmi les observations de malades traités par des injections intra-musculaire de Trépol, que rapporte Wallon dans sa thèse, nous voyons, sur 25 malades traités, 8 présenter du liseré, 14 de la stomatite légère, 2 de la stomatite grave, 1 pas de manifestation buccale. Alors que sur 11 cas de citrate de Bi intra-veineux, nous n'avons eu qu'une stomatite et deux gingivites.

D. — AVANTAGES DE LA VOIE ENDO-VEINEUSE

La constatation d'une moins grande fréquence, d'une plus grande bénignité, d'une cure plus favorable des accidents buccaux du traitement bismuthique par voie endo-veineuse, nous amène naturellement à parler des avantages de cette méthode sur la voie intra-musculaire.

Le grand échec de la thérapeutique bismuthique réside précisément dans la fréquence de la stomatite douloureuse, dangereuse, forçant le malade à interrompe et son traitement et son alimentation. Découragé, voyant les tentatives faites pour le guérir, obtenir une aggravation de ces maux, le malade sent son état moral fléchir. Or, de

l'étude des observations publiées de l'examen de nos observations personnelles, il ressort que cet inconvénient est très sensiblement réduit par l'emploi de la voie endoveineuse. D'une moins grande gravité, la stomatite survenant dans ce cas cède très rapidement. Il suffit de cesser le traitement dès qu'apparaît du gonflement de la région des veines ranimes ou les premières ulcérations, quelques lavages de bouche avec une solution antiseptique, voire un collutoire au 914, et les lésions guérissent très rapidement, sans produire de désordres graves.

Quelle constatation serait-il nécessaire d'ajouter et qui puisse limiter davantage en faveur de la voie endoveineuse?

Cependant, il en est une autre: son indolence locale. Il est incontestable, nous l'avons déjà dit dans l'introduction de ce travail, tant que les injections intra-musculaires des produits bismuthiques seront douloureuses, elles ne seront acceptées facilement que par un petit nombre de privilégiés, au quotient personnel d'endurance, particulièrement élevé. Très souvent, pendant plusieurs heures, quelque fois pendant plusieurs jours, après l'injection intramusculaire, la marche du malade est considérablement gênée, entraînant une claudication disgracieuse et une limitation parfois considérable de l'activité. Sans doute, l'on objectera les douleurs dentaires parfois ressenties au cours d'une injection intra-veineuse de produits bismuthiques.

Mais cette douleur inconstante, en général peu intense, fugace, d'une durée rarement supérieure à quelques minutes, n'entraînant aucune gêne fonctionnelle, n'a rien de comparable au fait de ne pouvoir marcher qu'au prix de mille grimaces et précautions.

E. — VALEUR THERAPEUTIQUE DE LA VOIE ENDO-VEINEUSE

La voie endo-veineuse ne compense-t-elle pas ces avantages écrasants par une activité thérapeutique inférieure? Là est toute la question qui, dans l'état actuel de la thérapeutique bismuthique, fera pencher un jour vers l'un ou l'autre mode d'administration.

Aujourd'hui, on nous permettra de n'y point répondre avec une catégorique assurance. Le faire, avec notre expérience basée sur un petit nombre d'observations, suivant nos malades au maximum pendant deux mois de traitement, serait d'une outrecuidance et d'une imprudence insignes.

Nous nous sommes proposés seulement de rechercher la possibilité de faire bénéficier la médication bismuthique des avantages présentés par la voie endo-veineuse. Nous pensons y avoir réussi, dans une certaine mesure. Le but de nos observations futures sera précisément de vérifier si sa valeur thérapeutique est égale ou supérieure à celle de la méthode intra-musculaire, afin de décider si, oui ou non, elle mérite définitivement, et dans quelles conditions, le nom de voie idéale qu'elle semble posséder. D'aucuns, se basant sur un petit nombre d'observations malheureuses, en employant un sel contenant seulement 20 0/0 de Bi, lui ont dénié cet avantage. Nous pourrons répondre qu'il s'agit, en l'espèce, peut-être, d'une erreur, d'une faute de technique; que les faits incriminés à la voie intra-veineuse seraient également survenus avec l'emploi de la voie intra-musculaire. Un traitement insuffisant n'impli-

que en rien la valeur d'un médicament ni de son mode d'administration Une récidive d'accidents syphilitiques, survenant peu après, une série d'injections intra-veineuse indique seulement qu'elles ont été arrêtées trop tôt et rien de plus. D'ailleurs, ce qui est peut-être vrai avec le dérivé benzoïque sulfité de Grenet et Drouin, ne s'appliqu-t-il plus avec la même rigueur aux sels par nous employés et dont nous avons pu apprécier la valeur. D'autre part, si nous nous en tenons aux travaux de Léonard, sur la négativation de la réaction de Bi avec le 914, employé comparativement par voie sous-cutanée et intra-musculaire, nous constatons que la négativation est obtenue de façon durable dans 95 0/0 des cas par voie endo-veineuse et dans 88 0/0 seulement par voie sous-cutanée. Quoiqu'il en soit, nous garderons pour l'instant une position d'attente. Nous fiant à la cicatrisation rapide (dans plusieurs cas avant la troisième injection) d'accidents syphilitiques secondaires par l'emploi de la voie endoveineuse (et cela quelque soit le sel employé), nous dirons que l'activité thérapeutique immédiate de la voie endo-veineuse ne le cède en rien à celle de la voie intra-musculaire.

Elle paraît même se manifester plus rapidement. Ce dernier point d'intérêt prophylactique, joint à l'indolence de sa pratique, à la moindre fréquence d'accidents buccaux, doit la faire préférer à la voie intra-musculaire, dans tous les cas de syphilis secondaire, dans tous les cas où il faut frapper vite et fort. Sa valeur thérapeutique immédiate nous est fournie par des modifications rapides de la réaction de B. W, ainsi que nous le montrent les observations de Wallon. Il ne nous a pas été possible de pratiquer systématiquement la réaction de B. W. chez nos malades, la plupart d'entre eux venant aux consultations

externes. Par contre, dans les cas de traitement d'entretien, dans les cas de syphilis viscérales, peu évolutives, selon la sensibilité individuelle du malade, on pourra employer la voie intra-musculaire qui permet une imprégnation plus longue et plus continue de l'organisme, sans cependant se faire de trop grandes illusion sur la réalité de ces avantages.

Il nous semble, ainsi, avoir acquis la certitude d'un emploi plus facile, plus commode du bismuth, lui permettant d'occuper plus avantageusement une place de second plan, mais importante auprès des arsénicaux, lorsque ceux-ci sont inefficaces ou ne peuvent être tolérés.

Observations tartro-bismuthates de Na et de K.

Observation première

In injections intra-veineuses de sels de Bi sont-elles possibles ?
(*Revue Médicale de l'Est*, J. Benech)

Femme de 40 ans, soignée en août et septembre 1921, pour ostéo-périostite de la voûte cranienne au début et caractérisée à cette époque par des maux de tête à prédominance nocturne.

Les traitements mercuriels et arsénicaux faits alors n'amenèrent que des résutats médiocres.

La malade, très peu améliorée, revient en mars 1922, dans un état lamentable, les maux de tête sont devenus intolérables, l'état général est très mauvais, l'amaigrissement considérable et des idées de suicide poursuivent cette malheureuse.

A ce moment, un traitement par les sels soluble de Bi est institué. Dès la cinquième injection intra-veineuse journalière, les maux de tête disparaissent complètement, sauf quelques douleurs sourdes de loin en loin. Dès la huitième, tout rendre dans l'ordre. Devant l'apparition d'un liseré gingival, nous arrêtons le traitement pendant quatre jours et le reprenons par voie veineuse, à raison d'une injection tous les deux jours. (Chaque injection égale 0,10 de tartro-bismuthate soluble).

Ce traitement est fait pendant 16 jours. La malade quitte l'hôpital et revient tous les deux jours recevoir une injection de sels de Bi.

L'état général est considérablement amélioré, la malade prend du poids et est absolument méconnaissable.

Deux radiographies: une avant le traitement, l'autre après, permettent d'pprécier la beauté des résultats obtenus ».

Ainsi, avec une rapidité insoupçonnée, Bénech avait grandement amélioré l'état d'une malade résistante à l'As et à l'Hg et évité à celle-ci de grandes souffrances.

Observation II

(Même provenance)

Presque en même temps, un malade, des environ de Metz, m'est envoyé à l'hôpital, avec le diagnostic de tabes, démarche hésitante, abolition des reflexes, signe d'Argyll-Robertson. L'examen du liquide céphalo-rachidien ne fait que confirmer le diagnostic; la réaction de Bordet-Gengou est positive dans le L. C. R.

Nous faisons, tous les deux jours, 0,10 de sels de Bi par voie intra-veineuse. Repos de quatre jours après la cinquième injection, et nous reprenons. Le malade reçoit 1 gr. 50 de sel.

Au bout d'un mois il quitte l'hôpital, très amélioré, sa marche n'est plus hésitante, les reflexes sont toujours abolis.

Mais les pupilles réagissent à la lumière, quoique très paresseusement: on n'a pu vérifier l'état du liquide céphalo-rachidien à la sortie.

Nous savons, depuis, que ce malade, cultivateur, a pu reprendre ses occupations.

Bénech soigne ainsi une vingtaine de malades pour syphilis viscérales.

Les résultats thérapeutiques ne furent pas toujours aussi heureux, mais il n'observa jamais d'accident.

A noter l'observation d'un enfant de neuf ans, présen-

tant l'association de syphilis et de tuberculose et qui supporta bien des doses, de 0,02 tous les deux jours et reçu 0,50 de sels. Les lésions syphiliques s'amendèrent vite, l'amélioration se fit identiquement à celle observée l'année précédente avec le 914.

Cependant le bismuth ne produisit pas un aussi bon relèvement de l'état général que l'Arsénic.

Observation III

(Personnelle)
Recueillie dans le service du professeur Olmer, à l'hôpital Louis Salvator

Ger... Ber..., 58 ans. N° 10.

Aortite chronique sans ectasie et insuffisance aortique. Tabes incipiens, inégalité pupillaire, signe d'Argyll-Robertson, abolition des reflexes rotuliens, douleurs à type fulgurant dans les membres inférieurs, pas de troubles dans la démarche, incoordination peu marquée; B. W positif dans le sang.

Dents en médiocre état. Liseré gingival bismuthique.

A déjà été traité par cyanure de mercure, de façon irrégulière et une série de dix injections sous-cutanées de 0,10 de citrate de bismuth.

4 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,10 Luatol, en solution à 1 0/0 (une ampoule, addtionnée à 9 centimètres cubes d'eau Bi distillée stérilisée).

6 juin 1923. 0,10 Luatol.

8 juin 1923. 0,10 Luatol.

11 juin 1923, 0,15 Luatol. Agacement dentaire très léger au cours de l'injection.

14 juin 1923. 0,15 Luatol.

18 juin 1823. 0,18 Luatol.

21 juin 1923. 0,20 Luatol.

25 juin 1923. 0,20 Luatol. Léger gonflement gingival.

27 juin 1923. 0,15 Luatol. Gonflement gingival s'est accentué.

30 juin 1923. 0,10 Luatol. La malade sent son état général amélioré et quitte l'hôpital sans qu'on ait pu pratiquer une nouvelle réaction de B. W.

Observation IV

(Personnelle)

Marie G..., 38 ans, cuisinière.

Syphilis datant de 5 ans et soignée, depuis, de façon irrégulière, par des injections intra-veineuses de cyanure de mercure et iodure de potassium, sirop de Gibert, la malade étant absolument intolérante aux médicaments arsénicaux.

Depuis 3 mois elle présente des céphalées intermittentes, à prédominance nocturne, d'intensité variable, sans autre signe de syphilis nerveuse, pas de troubles des reflexes, pupilles égales et s'accomodant bien. Depuis 15 jours environ, trois éléments sont apparus: papulo-érosifs péri-anaux, non infiltrés, indolores.

B. W. positif dans le sang (H. O. H. O.), urines normales, dentition médiocre.

12 juin 1923, injection intra-veineuse de Luatol, à 1 0/0, très légère élévation de température le soir même: 37°8; aucune suite.

15 juin. Injection de 0,10 Luatol.

18 juin. Injection de 0,15 Luatol; les céphalées son améliorées.

20 juin. Injection 0,12, légère réaction gingivale.

23 juin. Injection 0,10, les céphalées ont disparu, les accidents péri-anaux ont diminué d'étendue.

25 juin. Injection 0,12.

27 juin. Injection 0,15, les éléments péri-anaux sont cicatrisés.

30 juin. 0,15. La malade quitte Marseille, elle accuse une sensation nette de se mieux porter. B. W. H 4. H 5.

Observation V

(Personnelle)

Gaby M..., 20 ans, chanteuse.

Syphilis secondaire, datant d'un mois environ. Roséole, plaque muqueuse à la commissure labiale gauche. A été traitée par deux injections de 914 (0,15, 0,30), sans autres résultats que la production à la deuxième injection d'une crise nitritoïde impressionnante. A pris quelques pilules de Ricord.

20 juin. Injection intra-veineuse de 0,05 Luatol, à 1 0/0.

23 juin. Injection 0,15, léger agacement dentaire.

26 juin. Injection 0,10, la plaque commissurale s'est asséchée. La roséole est très pâle.

20 juin. Injection 0,12.

2 juillet. Injection 0,15, les accidents ont disparus.

5 juillet. Injection 0,18.

La malade quitte Marseille sans que l'on ait pu pratiquer une réaction de B. W.

Le 27 mai, nous pratiquons sur nous-même, à 22 heures, une heure et demie après notre repas, une injection de 0,05 de citrate de Bi (en solution à 1 0/0), dans une veine du pli du coude gauche. L'injection est poussé lentement, une minute et demie à deux minutes environ. Après l'in-

jection, nous ressentons dans les gencives un léger agacement, donnant l'impression d'un serrement au niveau des collets des dents. En même temps, nous éprouvons un léger goût métallique et astringeant, comparable à celui d'une solution acide étendue. Pouls à 76. Respiration, 19. Aucun phénomène à signaler.

Observations de citrate de bismuth ammoniacal

Observation Première

Recueillie dans le service de consultations externes de la Conception (Service du docteur P. Vigne)

Joséphine N..., 29 ans, ménagère. Vient consulter, le 3 juillet 1923, pour une syphilis contractée en 1919, ayant été traitée de la façon suivante:

6 injections 914. Juillet-août 1919.
4 injections 914. Octobre-novembre 1919.
6 injections 914. Janvier-février 1920.
6 injections 914. Avril-mai 1920.
6 injections 914. Octobre-novembre 1920.
6 injection 914. Avril,mai 1921.
2 injections 914. Août 1921.
6 injections 914. Septembre-octobre1921.

La malade a souvent présenté des signes d'intolérance au traitement arsénical. Amaigrissement notable, crises nitritroïdes, vomissements, diarrhée. En ce moment elle souffre de céphalée nocturne assez intense et présente des ganglions sous-occipitaux et sus-épitrochléens. B. W. positif. Dents en bon état; pas d'éléments anormaux dans les urines.

3 juillet 1923. Injection intra-veineuse de 0,10 citrate de bismuth (solution à 1 0/0, 52 0/0 de bismuth métal). L'injection est bien tolérée; pas de choc dentaire.

5 juillet 1923. Injection 0,10 citrate de bismuth. Rien à signaler.

7, 10, 12, 17 juillet. Injections 0,10 citrate de Bi bien tolérées.

Observation II

Recueillie dans le service des consultations externes du docteur Vigne

Jules d'A....., mâçon, 64 ans.

Syphilis secondaire, roséole, plaques muqueuses siégeant à la partie moyenne du rebord gingival du maxillaire inférieur. La dentition est médiocre, c'est un fumeur invétéré. Pas d'élément anormal dans les urines.

30 juin 1923. Injection intra-veineuse de 0,05 de citrate de bismuth, parfaitement tolérée.

3 juillet 1923. Injection 0,08 citrate de Bismuth.

5 juillet 1923. La roséole est très pâle. Injection 0,10 citrate de bismuth.

7 juillet 1923. Les plaques muqueuses sont sèches et diminuées d'étendue. Injection 0,10 citrate de bismuth.

10 juillet 1923. Injection 0,10. Choc dentaire peu marqué au cours de l'injection.

12 juillet 1923. Dans la nuit du 10 au 11 juillet est apparu du gonflement gingival douloureux, accompagné d'une salivation modérée.

Observation III

Recueillie dans le service de la clinique médicale du professeur Boinet Hôtel-Dieu

Jeanne M..., 28 ans, sans profession.

Syphilis contractée il y a douze ans, traitée depuis d'une

façon très irrégulière. Par des injections de 914 seulement depuis six ans.

Il y a un mois environ, deux mois après une série d'injections de 914 apparaît un ictère franc, décoloration des fèces (pigments et sels biliaires dans les urines). Elle entre à l'hôpital. Elle y est traitée par une série d'injections intra-veineuses de cyanure de mercure. A la cinquième injection apparaît une gingitive très marquée, très douloureuse, les gencives sont œdématiées, saignantes, l'écoulement salivaire est particulièrement abondant.

5 juillet 1923. Injection intra-veineuse de 0,05 de citrate de bismuth (solution à 1 0/0). L'injection est immédiatement suivie de douleurs dentaires assez vives et d'une augmentation de la salivation.

6 juillet 1923. Les douleurs persistent et sont traitées par un collutoire au 914 et par des lavages laudanisés chauds de la bouche.

7 juillet 1923. Apparition d'une petite ulcération au niveau du collet de la dernière molaire inférieure gauche. Les téguments paraissent moins colorés.

10 juillet 1923. Stomatite améliorée.

13 juillet. Injection 0,05 citrate de Bi.

Observation IV

Recueillie dans le service du docteur Vigne

Marthe B..., 20 ans, couturière.

Chancre de la petite lèvre droite en voie de cicatrisation, roséole très foncée, céphalée très intense, petit ganglion sous-occipital, dents en très bon état.

21 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,10 citrate de bismuth (solution à 1 0/0).

23 juin 1923. Les céphalées ont totalement disparu; le chancre est complètement cicatrisé. Injection de 0,10 citrate de bismuth.

26 juin 1923. Injection 0,10 citrate de Bi.

28 juin 1923. Injection 0,10. La roséole a notablement pâlie.

30 juin 1923. Injection 0,12. Léger choc dentaire, gonflement gingival modéré.

3 juillet 1923. Injection 0,08 citrate de Bi.

5 juillet 1923. Injection 0,10 citrate de Bi.

7 juillet 1923. La roséole a presque totalement disparu. Injection 0,10 citrate de bismuth.

10 juillet 1923. La roséole a disparu. Injection 0,15 citrate de bismuth.

Observation V

Syphilis secondaire, roséole très foncée. Syphilides papulo-érosives du scrotum. B. W. franchement positif dans le sang.

18 juin 1923. Injection intra-veineuse de 0,05, citrate de bismuth.

21 juin 1923. Injection 0,08 citrate de bismuth.

23 juin 1923. Injection 0,10 citrate de bismuth. Choc dentaire léger au cours de l'injection.

25 juin 1923. Injection 0,10 citrate de bismuth.

27 juin 1923. La roséole a disparu. Injection 0,12 citrate de bismuth.

28 juin 1923. Apparition de deux petites ulcérations au niveau des collets des incisives inférieures droites et de la grosse molaire gauche, gencives œdématiées, mastication douloureuse. Traitement habituel.

29 juin 1923. Gingitive améliorée. Injection 0,08 citrate de bismuth, douleurs assez marquées à la fin de l'injection mais disparaissant au bout de cinq minutes.

1er juillet 1923. Injection intra-veineuse 0,10 citrate de bismuth. Dans la nuit du 1er au 2 juillet, frissons; température égale 38°3, nausées; le malade est courbaturé, mal à l'aise. Les syphilides scrotales sont asséchées.

4 juillet 1923. L'état général est très amélioré. Injection 0,05 citrate de bismuth.

6 juillet 1923. Les syphilides scrotales sont cicatrisées. Injection intra-veineuse 0,08, citrate de bismuth.

8 juillet 1923. Réapparition d'une ulcération assez étendue et douloureuse au niveau de la molaire inférieure droite; les syphilides scrotales ont totalement disparu.

10 juillet 1923. La stomatite est très améliorée. Injection 0,10 citrate de bismuth.

Observation VI

Vincent M..., camelot, 28 ans.

Vient consulter pour éruption érythémateuse ayant apparu 7 semaines après une ulcération du fourreau qui s'était cicatrisée environ en quinze jours. A l'examen on constate trois petites plaques muqueuses du bord libre de la langue. Le malade accuse une céphalée violente, un mauvais état général, sub-fébrile, de l'amaigrissement, de la perte de l'appétit, une alopécie en clairière.

L'examen de l'appareil respiratoire ne présente rien à signaler. B. W positif dans le sang, aucun élément anormal dans les urines, dents en bon état, mais le malade est grand fumeur.

1er juin, injection intra-veineuse 0,10 citrate de bismuth (solution à 1 0/0).

4 juin. Injection 0,10 citrate de Bi.

7 juin. Injection 0,12. Céphalées ont presque totalement disparu, la température est devenue normale.

10 juin. Injection 0,15, liseré gingival, pas de gingivite.

12 juin. Injection 0,15. La roséole a disparu, les plaques buccales ont notablement diminué d'étendue.

16 juin. Injection 0,15.

19 juin. Injection 0,15. Légère courbature le soir de la piqûre et les jours suivants.

21 juin. Injection 0,10.

25 juin. Injection 0,10. Le malade part en voyage durant huit jours.

3 juillet. Injection 0,10.

5 juillet. Injection 0,12. Légère réaction fébrile le jour de l'injection.

7 juillet. Injection 0,10. Les accidents ont disparu. B. W. H. 4 H. 4.

Observation VII

(Recueillie dans le service du Professeur Olmer, Hôpital Louis-Salvator)

A. F..., âgé de 62 ans.

Sclérose pleuro-pulmonaire. Aortite d'origine syhphilitique.

Entre le 19 février 1923 dans le service du professeur Olmer, à l'hôpital Louis-Salvator, pour toux, expectoration, dyspnée, amaigrissement léger.

Antécédents héréditaires, rien à signaler.

A. P. N'aurait eu aucune maladie infectieuse grave. Il nie la syphilis. Pas d'éthylisme. Accident à la suite duquel

a subi l'amputation de la jambe gauche et qui a entraîné l'ankylose de l'épaule gauche.

Bronchite il y a trois mois.

Il y a deux mois, pour toux et dyspnée, aurait eu une ponction pleurale. On ne peut savoir s'il a été retiré du liquide.

Histoire de la maladie:

Depuis deux mois tousse sans cesse, crache peu. Présente depuis longtemps des vertiges, de la dyspnée d'effort. Peu à peu est apparue de la faiblesse de la jambe droite, puis de l'œdème.

Etat actuel. — Aspect général:

Malade gras, facies pâle, œdème du membre inférieur.

Appareil respiratoire. — Inspection: thorax globuleux. Palpation, vibrations diminuées à la base gauche. Percussion, sub-matité, particulièrement à gauche, à la partie moyenne.

La palpation profonde est douloureuse à la base et la partie moyenne gauches.

Ausculation: à gauche, sommet, néant. Base: râles nombreux, surtout après la toux et à la fin de l'inspiration. Zone soufflante, broncho-phonie.

A droite: sommet, néant. Base: un peu d'obscurité, quelques râles.

Appareil circulatoire. — Signes périphériquss:

Danse des artères, battement de l'aorte abdominale. Pouls radial bondissant et dépressible. Pas d'arythmie. Pouls crural bondissant.

Signes cardiaques: pointe non perceptible.

Auscultation: à la pointe, premier bruit normal, deuxième bruit claquant. Base: pas de souffle, premier bruit prolongé, deuxième bruit claquant.

Léger souffle systolique médiosternal se propageant peu.

Appareil urinaire: urines, quantité normale; albumine, sucre, néant.

Appareil nerveux: reflexes rotuliens vifs, signe de Babinski à droite. Myosis, pupilles paresseuses, signe d'Argyll-Robertson négatif. Douleur provoquée sur le trajet du sciatique droit.

Examen de laboratoire: B. W. positif.

12 mars 1923. Gros râle à la base pulmonaire gauche. Retentissement de la voix.

31 mars 1923. Examen radioscopique. Cœur augmenté de volume. Base pulmonaire gauche très obscure. Le reste des champs pulmonaires est assez peu transparent. Ganglions hilaires.

6 avril 1923. Epistaxis.

Traitement par citrate de bismuth sous-cutané, 0,05 tous les deux ou trois jours une série de 0,50. Faites en solution à 1 0/0 ces injections sont peu douloureuses.

3 mai 1923. Tension artérielle au Pachon égale Mx. 28, Mn. 6, Io. 6.

Urines, sucre et albumine, néant; chlorures, 8,75; urée, 10 grammes.

Dosage urée sanguine, 0,26 par litre. B. W. +.

5 juin 1923. Dents en mauvais état, liseré gingival bismuthique. Injection intra-veineuse de 0,03 citrate de bismuth. Pas de réaction locale ou générale au moment de l'injection ni dans la journée qui suit.

8 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,05 citrate de Bi.

11 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,08 citrate de Bi.

14 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,10 citrate de Bi. Toujours aucune réaction, ni immédiate, ni secondaire.

20 juin 1923. Injection 0,13.
27 juin 1923. Injection 0,15.
30 juin 1923. Injection 0,18.
3 juillet 1923. Injection 0,20.
7 juillet 1923. Injection 0,25.
10 juillet 1923. Injection 0,25.

Observation VIII

(Recueillie dans le service du Professeur Olmer)

R. Ay... Bonchite légère, syphilis ancienne.

Entre le 17 mars pour bronchite légère.

On trouve dans ses antécédents du paludisme, de la dysenterie amibienne, un accident syphilitique primaire à 18 ans, traité par la liqueur de Van Swieten et iodure de potassium pendant six mois. (Aucun traitement depuis; le malade est âgé de 38 ans).

Etat actuel:

Appareil pulmonaire. — Inspection: thorax globuleux, non amaigri. Palpation: vibrations normalement perçues. Percussion: sonorité normale, sauf aux sommets, légèrement sub-mats.

Auscultation: obscurité générale, quelques sous-crépitants à la base droite; sommets obscurs, surtout le gauche.

Appareil circulatoire: base, premier bruit un peu sourd; deuxième bruit très dur. Pointe: rien à signaler. Tension artérielle (Pachon): Mx. 21, Mn. 11, Lo. 4.

Appareil digestif: rien à signaler.

Appareil urinaire: albumine et sucre, néant; chlorures, 13,16 par litre; urée, 9 gr. par litre.

Appareil nerveux: diminution marquée des reflexes rotuliens.

Yeux: mouvement spasmodique des paupières. Pupilles égales circulaires contractiles, un peu paresseuses à la lumière; pas d'Argyll-Robertson.

Secousses fibrillaires dans le domaine du facial, surtout à gauche. Tremblement fibrillaire de la langue, pas de signe de Romberg. Pas de troubles apparents de la sensibilité objective, douleurs à type fulgurant dans les membres inférieurs peu fréquentes.

Examens de laboratoire: B. W. +, dosage urée sanguine, 0,64 par litre.

Reçoit douze injections sous-cutanées ou intra-musculaires de citrate de bismuth (0,05 par injection, d'une solution à 1 0/0).

1er juin. Dents en mauvais état. Incisives supérieures gauches déchaussées, débris de racine de l'incisive droite supérieure, nombreux chicots; mâchoire inférieure, molaires cariées. Liseré gingival bismuthique à reflet porcelainique assez net.

1er juin. Injection intra-veineuse, 0,03 citrate de bismuth (dilution dans 5 cc. d'eau distillée stérilisée). Cette injection, aux dires du malade, améliore très notablement les douleurs des membres inférieurs.

4 juin. Injection 0,05 citrate de Bi. (Dilution dans 7 centimètres cubes d'eau distillée et stérilisée).

7 juin. Injection 0,08 de citrate de Bi. (Dilution dans 10 cc. cubes d'eau distillée). Léger agacement dentaire au cours de l'injection. Aucune autre manifestation, tolérance parfaite au cours de la journée, pas d'accentuation du liseré imputable au traitement bismuthique sous-cutané antérieur.

8 juin. Apparition d'une petite ulcération siégeant à la gencive supérieure, au-dessus de l'incisive médiane, et de deux petites ulcération à la face externe de la gencive inférieure au niveau des incisives. Salivation normale, douleur modérée, gêne fonctionnelle peu marquée. Traitement par gargarismes, et collutoire au 914, à 1 0/0.

9 juin. Les douleurs buccales ont diminué.

14 juin. Injection intra-veineuse de 0,05 citrate de bis-bismuth.

20 juin. Injection intra-veineuse de 0,10 citrate de bismuth.

27 juin. Injection intra-veineuse de 0,13 citrade de Bi.

28 juin. Réapparition d'ulcération siégeant au niveau des collets des incisives supérieures gauches et d'une plaque noirâtre au niveau de la lèvre inférieure à sa face interne. Le malade va consulter le dentiste qui procède à l'extraction de plusieurs chicots et au nettoyage des autres dents.

30 juin 1923. La stomatite est très améliorée. Injection intra-veineuse de 0,10 citrate de bismuth.

3 juillet. La stomatite est insignifiante. Injection 0,10 citrate de bismuth.

7 juillet. Injection 0,10 citrate de bismuth.

10 juillet. Injection 0,10 citrate de bismuth.

Observation IX

(Recueillies dans le service du Profe·seur Olmer)

Sim... A..., cordonnier, âgé de 37 ans. Sclérose pulmonaire chez un syphilitique.

Entre le 17 mai 1923 à l'hôpital Louis-Salvator (service du professeur Olmer), pour toux. Début, il y a un mois et

demi, par toux, expectoration. Pas de fièvre; amaigrissement de 4 kilos environ depuis le début de l'hiver.

Antécédents personnels: rhumes fréquents l'hiver, jamais d'hémoptysies. Chancre syphilitique en 1913, traité par une série de 6 injections de 606, mal tolérées. N'a plus été traité depuis. Réformé pour faiblesse générale.

Antécédents héréditaires: rien d'important à signaler.

Etat actuel:

Signes fonctionnels: le malade se plaint de toux violente. Température ne dépasse pas 37.

Appareil respiratoire: à droite, sub-matité, inspiration rude, expiration prolongée sur toute l'étendue du poumon. A gauche: légère obscurité du sommet, expiration prolongée dans tout le reste du poumon.

Appareil circulatoire: signes cardiaques, clangor foyer aortique. Tension artérielle (Pachon), M. x égale 17; M. n. égale 8.

Système nerveux: reflexes rotuliens un peu vifs.

Appareil urinaire: néant.

Examens de laboratoire: recherche du bacille de Koch dans les crachats après homogénéisation est négative à trois examens répétés.

Réaction de B. W. franchement positive dans le sang.

6 juin 1923. Dents en très mauvais état. première injection intra-veineuse de citrate de bismuth (0,03).

8 juin 1923. Injection intra-veineuse de 0,05 citrate de bismuth.

11 juin 1923. Injection intra-veineuse de 0,08 citrate de bismuth.

Une heure après l'injection, après le repas du soir, vomissements alimentaires assez abondants.

14 juin 1923. Injection intra-veineuse de 0,08 citrate de Bi.

Douleur dans le maxillaire au moment de l'injection. Peu intense, elle dure environ une heure, en décroissant progressivement.

20 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,13 citrate de bismuth.

27 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,13 citrate de bismuth.

30 juin 1923. Injection intra-veineuse 0,18 citrate de bismuth.

3 juillet 1923. Injection intra-veineuse 0,20 citrate de bismuth.

Courbature et frissons le soir de l'injection.

7 juillet 1923. Injection 0,18.

10 juillet 1923. Injection 0,20 citrate de Bi.

Observation de bismuth collodial

(Ionoïde de Bismuth)

Observation première

Recueillie dans le service des consultations externes du docteur Vigne, dermatologiste des hôpitaux. (Hôpital de la Conception.)

Albert S..., 42 ans, employé de commerce.

Syphilis ancienne, traitées depuis deux ans par injections 914 et d'huile grise. (Celle-ci très mal supportée). Actuellement, testicule droit atrophié, aplati en galet, insensible. B. W +; ni sucre ni albumine dans les urines. Dents en mauvais état, trois molaires présentent une carie avancée.

16 juin 1923. Injection intra-veineuse 8 cc. ionoïde de

Bi. Léger agacement dentaire et disparaissant très rapidement.

19 juin 1923. Injection 10 cc. ionoïde.

21 juin 1923. L'injection prévue n'a pas lieu ; il ne nous a pas été possible de nous rendre aux consultations.

23 juin 1923. Injection de 15 cc. ionoïde.

26 juin 1923. Injection 15 cc. Cette injection est suivie de gonflement douloureux des gencives, sans ulcération.

28 juin 1923. Le malade ne se présente point à la consultation pour cette raison.

30 juin 1923. Injection 10 cc. ionoïde de Bi.

3 juillet 1923. Le malade ne vient point à la consultation.

Observation II

(Même provenance)

Justin L..., navigateur, 22 ans.

Syphilis secondaire non traitée. Chancres mixtes du sillon balano-préputial, plaques muqueuses siégeant à la partie médiane de la face interne de la lèvre inférieure, roséole discrète. B. W. +; ni sucre ni albumine dans les urines. Dents en bon état.

16 juin 1923. Injection intra-veineuse de 8 cc. ionoïde de Bi. On observe de l'agacement dentaire assez marqué au cours de l'injection, mais ne persistant pas.

19 juin 1923. Injection 10 cc. ionoïde. La roséole s'est presque effacée, les plaques muqueuses se sont asséchées, la cicatrisation en est commencée. Agacement dentaire assez marqué pendant l'injection.

21 juin 1923. Pour la même raison que dans l'observa-

tion précédente, nous ne pratiquons pas d'injection ce jour-là.

23 juin 1923. Les plaques muqueuses et la roséole ont complètement disparu. Trois petites ulcérations suppurantes persistent dans le sillon balano-préputial, avec adénite dans l'aine droite. 15 cc. ionoïde. Aucune réaction dentaire.

26 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Liseré gingival très net.

28 juin 1923. 15 cc. ionoïde. Légère douleur dentaire après l'injection.

30 juin 1923. Le malade ne se présente point à la consultation du fait de son adénite inguinale qui gêne sa marche.

3 juillet 1923...

5 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

Depuis, nous n'avons plus revu le malade.

Observation III

(Consultations externes. Conception)

Angèle R..., 50 ans, ménagère.

Syphilis datant de 5 ans, traitée irrégulièrement par 914. Depuis six mois la malade souffre de céphalée très intense, à type nocturne. Inégalité pupillaire très marquée, pupille droite en mydriase. Pas de signe d'Argyll-Robertson. Signe de Romberg peu net. Reflexes rotuliens un peu vifs.

Rien à signaler à l'examen des autres appareils. B. W. franchement positif dans le sang; le B. W. dans le liquide céphalo-rachidien n'a pu être pratiqué; ni sucre, ni albumine dans les urines. Dentition en très mauvais état.

26 juin 1923. Injection ionoïde 15 cc. Les céphalées ont presque disparu.

28 juin 1923. Les céphalées ont complètement disparu. Injection 15 cc.

30 juin 1923. La malade n'a plus d'insomnie. Son faciès s'est amélioré, l'appétit, aux dires de la malade, devient très marqué. La tolérance au traitement continue à être parfaite. Injection 15 cc.

5 juillet 1923. Injection 15 cc. Ionoïde liseré gingival peu marqué.

7 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

10 juillet. Injection 15 cc. ionoïde.

12-17 juillet. Injection 15 cc. ionoïde. Tolérance toujours parfaite.

Observation VI

(Consultations externes. Conception)

Jeanne V...., domestique 25 ans.

Syphilis secondaire en pleine évolution. Roséole, syphilides psoriasiformes disséminées sur le tronc et la racine des membres. Plaques muqueuses à la face externe de la gencive de la mâchoire supérieure et sur le bord droit de la langue près de la pointe. Ganglions rétro-auriculaires et sous-occipitaux. Pâleur. Mauvais état général (39 kilos). Quatre dents atteintes de carie à un degré variable.

28 juin 1923. Injection 8 cc. ionoïde.

30 juin 1923. La roséole a pâli; les syphilides s'affaissent. Injection 15 cc. ionoïde.

3 juillet 1923. La roséole a disparu; les syphilides s'affaissent de plus en plus, les plaques buccales sont cicatri-

sées. Meilleur état général, l'appétit s'améliore. Injection 15 cc., ionoïde.

5 juillet 1923. La dernière injection produit du gonflement des gencives assez douloureux. 10 cc ionoïde.

7 juillet 1923. Le gonflement gingival s'est accentué (traitement habituel). Injection 5 cc. de Bi. Les syphilides sont complètement cicatrisées.

10 juillet 1923. Etat stationnaire de la gingivite.

Observation V

Louis D..., 24 ans, serrurier.

Syphilis secondaire, éruption lichénoïde généralisée.

Le malade a présenté, il y a environ deux mois une petite ulcération du fourreau, à laquelle il n'attacha point d'importance et qui cicatrisa spontanément en une dizaine de jours.

B. W. franchement positif dans le sang; ni sucre ni albumine dans les urines.

Dents en bon état.

28 juin 1923. Injection intra-veineuse de 8 cc. ionoïde de Bi.

30 juin 1923. 15 cc. ionoïde.

3 juillet 1923. Les syphilides ont quelque peu pâli, le malade se sent mieux. Injection intra-veineuse de 15 cc. ionoïde.

5 juillet 1923. Les syphilides se sont nettement affaissées. Liseré gingival peu marqué. Injection 15 cc ionoïde.

7 juillet 1923. L'amélioration persiste et s'accentue. Injection de 15 cc. ionoïde. Douleurs dentaires assez vives au cours de l'injection de 8 cc. ionoïde.

Observation VI

P. B..., 54 ans, employé.

Syphilis secondaire, roséole, syphilides papuleuses.

Rien d'anormal dans les urines. Plusieurs dents en mauvais état.

30 juin 1923. Injection intra-veineuse de 8 cc. ionoïde de bismuth.

3 juillet 1923. La roséole a disparu: les syphilides un peu pâli. 15 cc. ionoïde de Bi.

5 juillet 1923. La gingivite s'est améliorée. Injection de 10 cc. ionoïde.

10 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Les syphilides ont disparu.

La réaction de B. W. n'a pu être pratiquée.

Observation VII

Alice A..., 22 ans, commise.

Chancre induré, des dimensions d'une pièce de 50 centime, siégeant à la partie supérieure de la grande lèvre droite. Roséole. Plaques muqueuses siégeant à la face interne de la lèvre inférieure et à la commissure labiale gauche. Dentition assez bonne.

3 juillet 1923. La roséole a disparu, le chancre est cicatrisé. Injection de 15 cc. ionoïde.

5 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Les plaques bucales sont asséchées et rétrécies.

7 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

10 juillet 1923. Les plaques bucales ont presque disparu. Injection de 15 cc. ionoïde.

Observation VIII

Baptistin T..., 32 ans, garçon de café.

Syphilis contractée en 1920 et soignée irrégulièrement depuis, par des injections de 914. Très pusillanime, le malade a présenté, à diverses reprises, des crises nitritoïdes très impressionnantes. Il a eu, en outre, à la suite, d'une série de six injections (0,15, 0,30, 0,45, 0,60 × 3) de 914, une érytrodermie généralisée ayant duré trois semaines.

Il vient nous consulter le 12 juin, pour des ulcérations croûteuses, non enflammées, à bords réguliers, non décollés, à fond plat, de bon aspect, d'une dimension d'une pièce de 0,50 à 1 fr. Ces ulcérations siègent sur le tronc et les membres inférieurs. La réaction de B. W est franchement positive dans le sang. Les dents sont dans un état médiocre; ni sucre ni albumine dans les urines.

Il accepte le traitement par des injections de bismuth colloïdal, que nous lui proposons. En même temps, il lui est conseillé de faire traiter ses dents.

12 juin 1923. Injection intra-veineuse de 8 cc. ionoïde de bismuth, parfaitement tolérée.

15 juin 1923. Injection 10 cc. ionoïde.

18 juin 1923. Injection 10 cc. ionoïde.

21 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde, léger agacement dentaire au cours de l'injection.

24 juin 1923. Les ulcérations se sont rétrécies et comblées en partie. L'état général s'est amélioré. Injection 15 cc. ionoïde.

25 juin 1923. Le malade vient nous montrer deux petites ulcérations siégeant sous le bord de la langue et une autre au niveau de la deuxième molaire inférieure gauche. Les gencives sont tuméfiées, la salivation notable. Nous prescrivons : lavages fréquents et des attouchements avec collutoire au 914.

27 juin 1923. Le gonflement gingival a disparu; Les ulcérations persistent. Malgré cela, le malade ne veut pas renoncer à son injection. 8 cc. ionoïde.

30 juin 1923. Etat stationnaire des ulcérations bucales. Les syphilides du tronc ont disparu en partie. Injection 8 cc. ionoïde.

3 juillet 1923. Les accidents bucco-gingivaux sont améliorés. Injection 15 cc. ionoïde.

5 juillet 1923. Réapparition de la stomatite. Au point de vue des accidents spécifiques, seuls ceux des membres inférieurs persistent. 8 cc. ionoïde.

7 juillet 1923. Les ulcérations bucco-gingivales ont presque totalement disparu. Injection de 15 cc. ionoïde. Depuis le début du traitement, le poids du malade a augmenté de 1200 grammes.

10 juillet 1923. La stomatite a disparu; les syphilides des membres sont en voie avancée de cicatrisation. Injection de 15 cc. ionoïde. Cette injection détermine des douleurs dentaires assez vives, mais fugaces.

Observation IX

Marie-Jeanne B..., 19 ans, journalière.

Chancre induré de la grande lèvre gauche, des dimensions d'un gros pois environ, datant de 10 jours. Chaîne

ganglionnaire inguinale gauche roulant sous le doigt et indolore.

Dentition excellente.

19 juin 1923. Injection intra-veineuse 8 cc. ionoïde. Agacement dentaire et salivation peu après l'injection.

22 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

24 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Le chancre a réduit ses dimensions.

28 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Le chancre est complètement cicatrisé.

30 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Douleur assez vive dans le maxilaire.

5 juillet 1923. Injection 10 cc. ionoïde. Il est apparu un liseré gingival ardoisé, siégeant à son maximum au niveau des incisives.

7 juillet 1923. Injection 10 cc. ionoïde.

10 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde. Salivation assez abondante peu après l'injection mais non accompagnée de douleurs ou d'agacement dentaire. La réaction de B. W. est très faiblement positive.

Observation X

Robert C..., 40 ans, charretier.

Syphilis contractée à l'âge de 20 ans, pendant le service militaire et soignée par des pilules de Ricord et sirop de Gibert, de façon très irrégulière. Depuis 1909 n'a suivi aucun traitement.

Le malade vient nous consulter, le 10 mai 1923, pour un abcès, dit-il, de la jambe droite.

Depuis deux mois il présentait, au niveau de la face

antéro-externe de la jambe droite, au tiers moyen, une tuméfaction du volume d'une grosse noix, augmentant lentement, d'une indolence absolue. Depuis trois jours la peau, à ce niveau, avait rougi et la veille s'était rompue, laissant échapper une petite quantité de liquide visqueux, gommeux.

A l'examen, nous constatons l'ulcération, aux bords violacés, décollés, anfractueuse, à fond grisâtre, bourbillonneux. Le B. W. que nous faisons pratiquer est franchement positif. Dents en bon état.

16 juin 1923. Injection intra-veineuse de 8 cc. ionoïde.

19 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

23 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

26 juin 1923. Le fonds de la gomme s'est détergé. Injection 15 cc. ionoïde. Douleur dentaire assez légère au cours de l'injection.

29 mai 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

1er juin 1923. Gonflement douloureux des gencives. Injection 10 cc. ionoïde.

4 juin 1923. Deux petites ulcérations au niveau des molaires inférieures droites sont apparues. (Le malade dit dormir sur le côté droit). Appétit diminué.

7 juin 1923. La stomatite s'est améliorée. Injection 5 cc. ionoïde.

10 juin 1923. La stomatite est guérie. Injection 10 cc. ionoïde.

13 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde. La gomme est en bonne voie de cicatrisation. B. W. H 5, H 5.

16 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

19 juin 1923. Injection 15 cc. ionoïde.

22 juin. Injection 15 cc. ionoïde. Douleur dentaire violente pendant injection.

25 juin 1923. Injection 10 cc. ionoïde.
28 juin 1923. Injection 10 cc. iono^{r}de.
2 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde.
5 juillet 1923. Injection 15 cc. iono^{r}de.
7 juillet 1923. Injection 15 cc. ionoïde.
10 juillet. Injection 15 cc. iono^{r}de.

Observation XI

Louise P..., 26 ans, sans profession.

Roséole, syphilides hypertrophiques péri-anales.

Plaques muqueuses siégeant à la partie moyenne du bord gauche de la langue.

30 juin 1923. Injection 8 cc. ionoïde. Douleur assez vive dans maxillaire.

3 juillet 1923. Injection 10 cc. ionoïde. Gonflement douloureux des gencives suivant presque immédiatement la fin de l'injection. Le lendemain, apparition de petites ulcérations au niveau du collet des incisives supérieures droites et gauches (traitement habituel).

5 juillet 1923. Injection 6 cc. ionoïde. La roséole a disparu.

6 juillet 1923. Les ulcérations s'étendent. La salivation est abondante, le gonflement des gencives très douloureux. L'alimentation solide est impossible.

7 juillet 1923. Apparition de nouvelles ulcérations au niveau des molaires. Injection 0,15 914.

9 juillet 1923. La stomatite est améliorée. Les plaques buccales sont asséchées. Les syphilides péri-anales sont aplaties.

Observation XII

(Page 138, *in* Wallon, thèse de Paris, 1922)

B.-M. C..., âgé de 19 ans, entre le 19 mars 1922 à Saint-Lazare.

Elle présente un accident primitif de la grande lèvre gauche, siégeant à la partie inférieure de sa face interne et se prolongeant sur la petite lèvre. Il a la dimension d'un haricot, son contour est orbiculaire, ses bords, non décollés, sont saillants, en ourlet, sa base est légèrement indurée. Il y a une adénopathie inguinale bi-latérale. A gauche, il existe un gros ganglion, indolent et mobile. Elle présente, en outre, une roséole profuse, à larges taches, occupant le tronc et les racines des membres. Amygdales volumineuses, mais sans lésion spécifique. La malade se plaint de céphalées.

Les urines sont normales; les dents en bon état.

16 mars 1922. Première injection ionoïde: 8 cc. Température le soir, à 38°4. Céphalées, insomnie.

17 mars. Tout est rentré dans l'ordre: chancre déjà modifié, bordure moins congestive.

18 mars. Injection 8 cc. ionoïde.

20 mars. Roséole très pâlie; le chancre ne présente plus qu'une surface lenticulaire. Injection 12 cc. ionoïde.

22 mars. Injection 15 cc. ionoïde.

23 mars. Chancre complètement cicatrisé. Roséole très atténuée. Un liseré gingival apparaît autour des deux incisives et de la canine inférieure gauche.

25 mars. Cinquième injection 15 cc. ionoïde.

27 mars. Sixième injection 15 cc. ionoïdes. Toute roséole a complètement disparu.

29 mars. Gencives gonflées; leurs rebords présentent une érosion. Injection 15 cc.

31 mars. Injection 15 cc. ionoïde.

3 avril. Injection 15 cc. ionoïde.

5 avril. Injection 15 cc. ionoïde.

8 avril. Injection 15 cc. ionoïde.

10 avril. Injection 15 cc. ionoïde.

12 avril. Injection 15 cc. ionoïde. La température monte le soir à 39°4.

13 avril. Injection 15 cc. ionoïde. La malade est gênée pour respirer. Il s'agit d'un petit état grippal, avec éréthisme cardiaque et souffle extra-cardiaque, sans manifestation pulmonaire. La température est, le matin, 38°1; le soir, 38°6. Pendant quatre jours, jusqu'au 18 avril, la température oscille aux alentours de 38°.

20 avril. Quatorzième injection 15 cc. ionoïde. Température, le soir, 38°.

22 avril. Injection 10 cc. ionoïde.

24 avril. Injection 8 cc. ionoïde. Température, 38°4.

26 avril. Injection 10 cc. ionoïde. Température, le soir, 38°9.

28 avril. Injection 8 cc. ionoïde.

1er mai. Le liseré s'accentue et s'accompagne d'une ulcération très limitée du rebord de la gencive (molaire inféro-postérieure gauche). Vis-à-vis de cette dent il y a une érosion opaline et bleutée de la joue, 19°. Injection 4 cc. ionoïde.

3 mai. Sortie, après avoir reçu 61 centigrammes 2 de bismuth.

11 mai. Réaction de B. W. égale H. 8.

Observation XIII

P. M..., âgée de 19 ans. Entre à Saint-Lazare le 8 mars 1922.

Syphilis secondaire, éléments papulo-érosifs, régions génitales et péri-anales.

Urines normales. Dents bonnes.

14 mars. Injection 4 cc. ionoïde.

16 mars. Injection 8 cc. ionoïde..

20 mars. Injection 12 cc. ionoïde. Cicatrisation des accidents.

22 mars. Injection 16 cc. ionoïde.

25 mars. Injection 15 cc. ionoïde. Liseré gingival ardoisé autour d'une incisive inférieure.

27 mars. Injection 15 cc. ionoïde.

29 mars. Injection 15 cc. ionoïde. Extension liseré.

31 mars. Injection 15 cc. ionoïde.

3 avril. Injection 17 cc. ionoïde. L'extension s'accentue; les gencives, au niveau des incisives inférieures, sont érosives.

5 avril. Onzième injection 15 cc. ionoïde.

8 avril. Vomissement, point de côté. Température égale 38. Rien à l'examen de l'appareil respiratoire.

12 avril. Persistance des troubles. Pas de signe pulmonaire.

14 avril. Tout est rentré dans l'ordre. Injection 6 cc. ionoïde.

18 avril. Injection 12 cc. ionoïde.

20 avril. Injection 15 cc. ionoïde.

La malade ressent des douleurs; au niveau des dents apparaissant immédiatement après l'injection et cédant rapidement.

La malade sort de Saint-Lazare, présentant toujours un liseré très marqué.

B. W. H. 1 le 8 mars.

B. W. H. 5 le 16 mai.

Observation XIV

C. E... entre le 22 mars 1922, pour syphilis déjà soignée en octobre 1921, par 4 grammes 35 de 914. (Syphilides papulo-érosives).

Actuellement, syphilides papulo-érosives siégeant à la face interne et la petite lèvre droite.

B. W. H. O. Urines normales. Dents en médiocre état.

23 mars. Injection 8 cc. ionoïde.

25 mars. Fluxion dentaire, ulcération légère en bordure des incisives inférieures. Injection 8 cc. ionoïde.

27 mars. Injection 15 cc. ionoïde.

29 mars. Les incisives inférieures sont en partie déchaussées. On observe un liseré peu net au niveau des incisives inférieures. Cicatrisation des accidents vulvaires. Injection 15 cc. ionoïde. Dix minutes après l'injection apparaît une douleur au niveau des maxillaires, qui dure une demi-heure.

31 mars. Erosion gingivale au niveau des canines inférieures. Injection 15 cc.

3 avril. Injection 15 cc. Début de cicatrisation de la plaque anale. Accentuation du liseré atteignant les rangées supérieure

et inférieure de la moitié droite des maxillaires. Au niveau des chicots une petite ulcération gingivale apparaît autour du collet des deux incisives supérieures. La gencive est enflammée dans toute sa hauteur dans la région correspondante.

5 avril. Injection 15 cc.

8 avril. Ulcération gingivale plus étendue, entourée d'une cernure violacée. Elle ne provoque pas de troubles fonctionnels, ni salivation, ni agacement.

12 avril. Injection 15 cc. Les douleurs au niveau des maxillaires provoquées par les injections, se reproduisent toujours mais sont très transitoires. Les lésions gingivales ne s'aggravent pas.

14 avril. Injection 12 cc.

18 avril. Injection 15 cc.

20 avril. Injection 15 cc.

22 avril. Injection 15 cc.

24 avril. Injection 15 cc.

26 avril. Injection 15 cc. Les ulcérations gingivales restent stationnaires, mais le liseré s'étend; presque toutes les dents en sont entourées.

28 avril. Injection 6 cc.

Il y a un commencement d'échancrure du rebord gingival à une molaire inférieure droite, avec gonflement.

1er mai. La stomatite est presque guérie. Seule, l'ulcération des incisives persiste. Injection 8 cc.

6 mai. Liseré gingival toujours très accentué et très étendu. Les gencives entourant les incisives inférieures présentent deux ulcérations semi-lunaires, cernées d'une bordure violet foncé. Large d'un demi-millimètre.

Dose totale: 46 centigrammes.

B. W. 23 mars, H. O.

18 mai, H. O.

Observation XV

B. A.., 22 ans, entre à Saint-Lazare le 22 mars 1922.

Syphilis secondaire, accidents papulo-érosifs de la face interne des petites lèvres, large plaque muqueuse de la commissure gauche, érosion à la face interne des lèvres. Bonne dentition. Urines normales.

23 mars. Injection 8 cc.

25 mars. Injection 12 cc.

26 mars. Cicatrisation des accidents.

27 mars. Injection 15 cc.

29 mars. Injection 15 cc. Cicatrisation complète.

4 mai. Dix-neuvième injection 15 cc.

La tolérance a toujours été parfaite. Les dents sont saines, sans lésion gingivale.

Dose totale : 60 centigrammes 1/2.

B. W. 23 mars H. O (× 12).

18 mai H. O. (× 2).

Observation XVI

M. J..., âgée de 19 ans, entre à l'hôpital Saint-Lazare le 29 mars, pour syphilis secondaire.

Le premier accident remonterait à quatre mois. Elle a reçu un traitement par 914 et cyanure de mercure terminée il y a deux mois.

Un mois après les accidents réapparaissent. Actuellement, accidents génitaux et anaux. Urines normales; dentition médiocre.

31 mars. Injection 8 cc.

1er avril. Modification des accidents. Le trépomène n'y est plus retrouvé.

3 avril. Injection 15 cc.

14 avril. Septième injection 15 cc. Apparition d'un petit liseré bleu au collet de l'incisive inférieure.

18 avril. Pendant et immédiatement après l'injection apparaît une douleur au niveau des dents. Diarrhée simple.

20 avril. Injection 15 cc.

26 avril. Douzième injection 15 cc. Diarrhée peu abondante, sans colique, le jour de chaque injection.

28 avril. Treizième injection 15 cc.

1er mai. Quatorzième injection 15 cc. La malade ressent toujours après chaque injection des douleurs au niveau des maxillaires. Cependant les dents sont en bon état; le liseré, très discret, se limite à un point bleu au niveau des incisives inférieures gauches.

4 mai. Quinzième injection 15 cc. Le liseré s'étend à la prémolaire inférieure gauche et aux molaires supérieures gauches. (Les deux dernières, dont une très cariée). La malade ressent des courbatures le jour de la piqûre et la nuit suivante; pas d'élévation de température.

11 mai. Dix-huitième injection 15 cc. Les courbatures se renouvellent toujours régulièrement le jour de la piqûre. Pas de stomatite. Le liseré est net, marqué surtout à la face interne des gencives entourant les incisives inférieures. A la mâchoire supérieure le liseré est plus diffusé, plus étendu, plus marqué au niveau des deux molaires profondes gauches.

18 mai. Vingt-unième injection 15 cc. Quelques troubles digestifs (diarrhée), le jour de chaque piqûre.

Dose totale: 37 centigrammes 10 de bismuth.

B. W 31 mars, H. O. (× 20).

18 mai, H. O. (× 6) selon l'échelle sérologique du docteur Lacapère).

Observation XVII

B., R..., âgée de 20 ans, entre à Saint-Lazare le 5 avril 1922, présentant angine douteuse, une adénopathie inguinale, un roséole à son déclin. Il y a un mois, a eu une ulcération qui a été méconnue quand à son origine et a été soignée par des antiseptiques.

B. W égale H. O. Dents dans un état médiocre.

12 avril. Première injection intra-veineuse de 8 cc. ionoïde. Douleur au niveau du maxillaire inférieur apparaissant immédiatement après l'injection et persistant pendant une heure. Le soir et la nuit, céphalée. Le lendemain matin la température est de 38°1.

14 avril. Injection 12 cc. ionoïde. Courbature et lassitude le jour de l'injection.

22 avril. Le nodule de la grande lèvre droite n'est plus infiltré.

24 avril. Sixième injection 15 cc. ionoïde.

Quatre mai. Dixième injection 15 cc. ionoïde. Dents en bon état. Liseré peu marqué.

11 mai. Treizième injection 15 cc. Un abcès apparaît au niveau d'une dent cariée du maxillaire supérieur gauche.

13 mai. Quatorzième injection 15 cc. inoïde. La tolérance du médicament reste parfaite. La malade ne présente ni stomatite ni douleur au niveau du maxillaire au moment des injections. Les courbatures accompagnant le quatre premières injections ne se sont pas renouvelées.

1er juin. Vingtième injection 15 cc. ionoïde.

Dose totale égale 63 grammes 8.

B. W. 12 avril H. O.

25 mai, H. O. (×).

Observation XVIII

G. M..., âgée de 24 ans. Entre à Saint-Lazare le 5 avril 1922, pour syphilis ignorée. Syphilides papulo-érosives péri-anales saillantes et infiltrées (dimension d'une pièce de 1 franc). Adénopathie cervicale et rétro-auriculaire.

Nanisme, poids, 26 kilos.

Dents irrégulières, de forme et d'implantation.

B. W. égale H. O.

12 avril. Première injection de 6 cc. ionoïde. Ni température ni céphalée consécutives.

14 avril. Injection 15 cc.

18 avril. Injection 8 cc.

20 avril. Commencement de stomatite, décollement gingival au niveau des incisives et des canines inférieures et de toutes les dents, du côté droit. Erosion ardoisée du bord droit de la langue (la malade se couche du côté droit).

22 avril. La stomatit e va beaucoup mieux, les gencives sont encore un peu gonflées. L'ulcération de la langue est cicatrisée et remplacée par une tache bleu-pâle. Injection 4 cc. ionoïde.

24 avril. Gencives encore un peu gonflées mais sans ulcération du rebord. Injection 8 cc.

26 avril. Poids, 28 k. 200. Erosion bleutée un peu douloureuse de la muqueuse de la lèvre inférieure.

28 avril. Stomatite améliorée; il y a seulement du décollement gingival autour des incisives inférieures. Sixième injection 4 cc.

30 avril. Septième injection 8 cc.

4 mai. La stomatite s'étend. Le liseré, entre les deux dernières molaires inférieures droites. Sur la joue correspondante apparaît une petite ulcération ardoisée. La langue présente une ulcération bleutée sur le bord droit, la face dorsale est recouverte d'un enduit blanchâtre. Les gencives sont enflammées entre l'ulcération qui échancre leurs bords libres autour des incisives, elles sont enflammées sur toute leur étendue et recouvertes d'un enduit opalin. Les mouvements de la langue sont douloureux, l'alimentation est gênée. Sous l'angle de la mâchoire, à droite, on trouve un ganglion douloureux, gros comme une noisette. Température normale. Albumine, néant.

9 Mai. La stomatite est presque guérie. Les gencives sont seulement encore un peu gonflées et présentent une teinte ardoisée diffuse. Une tache pigmentée remplace l'ulcération de la joue, une zone bleutée, avec pointillé plus foncé, occupe le bord droit de la langue. Neuvième injection 4 cc.

16 mai. Gencive à nouveau un peu gonflée mais la stomatite ne s'étend pas, la langue est toujours saburrale.

18 mai. Treizième injection 4 cc. Poids, 29 k. 500.

29 mai. Dix-septième injection 4 cc. Le liseré gingival est très marqué aux incisives supérieures et inférieures. Du rebord où il est le plus marqué il s'étend vers la partie moyenne de la gencive en une teinte dégradée. La face profonde de la gencive est très pigmentée. La pigmentation occupe également la joue droite et le bord droit de la langue sous forme de pointillé bleu foncé et la gencive entourant les dernières molaires droites supérieures et inférieures.

30 mai. Dix-huitième injection 3 cc. (3 mm. 3 par cc).

1er juin. Léger gonflement des gencives.

3 juin. Dix-neuvième 3 cc.

La stomatite réapparaît avec ulcérations superficielles de la langue, de la joue; décollement gingival autour des incisives et de la molaire inférieure droite, et oblige a suspendre le traitement.

La malade a reçu une dose totale de 20 centigrammes 13 de bismuth. Il faut noter que la malade ne pèse que 28 kilos.

B. W. 12 avril égale H. O.

30 mai égale H. O. (× 1).

Observation XIX

D. M..., 29 ans, entre à Saint-Lazare le 19 avril 1922, pour syphilis ignorée.

Plaque au-dessus de la langue, allongée longitudinalement (1 × 2). Urines normales. Dents en mauvais état et peu nombreuses.

22 avril. Injection intra-veineuse 8 cc. ionoïde.

24 avril. Injection intra-veineuse 12 cc. ionoïde.

26 avril. Injection intra-veineuse 15 cc. ionoïde.

28 avril. Injection intra-veineuse 15 cc. ionoïde.

1er mai. Injection intra-veineuse 15 cc. La plaque linguale est cicatrisée.

11 mai. Neuvième injection 15 cc. Apparition d'un liseré bleuté net, mais limité aux incisives et à la prémolaire inférieure gauche).

Très bonne tolérance. Pas de douleur dentaire, provoquée par l'injection.

1er juin. Quinzième injection 15 cc.

Dose totale : 47 centigrammes 3 de bismuth.

B. W. 20 avril égale H. O. H. 1.

16 mai H. O. (× 1).

CONCLUSIONS

I. — La toxicité des sels solubles de bismuth n'est point telle qu'elle doive faire rejeter la voie endo-veineuse dans leur administration.

Ces produits n'ont aucune action coagulante ou précipitante sur le sérum, aucune action modificatrice sur les hématies.

La voie endo-veineuse est donc possible dans l'injection des sels bismuthiques solubles.

II. — Cette possibilité a été réalisée cliniquement, sans accident :

a) Pour le tartro-bismuthate de Na et de K, par Bénech, de Nancy ; Huerta, de Rio-de-Janeiro, et nous-même.

b) Pour le Bi colloïdal, par Lacapère, Galliot, Wallon (ionoïde de Fouard).

Notre expérimentation n'a fait que confirmer la tolérance et la valeur de ce produit.

c) Pour le dérivé bismutho-benzoïque sulfité, par Grenet, Drouin, Bianquis.

d) Pour le citrate de bismuth, par nous-mêmes, sans aucun accident.

La toxicité de ce dernier, réputée supérieure à celle des autres sels fait envisager, par déduction, la possibilité de la voie endo-veineuse pour le cacodylate de bismuth, etc...

III. — Les deux avantages capitaux de la voie endo-veineuse sur la voie intra-musculaire, sont:

a) L'indolence locale absolue si, ce qui est toujours possible avec une bonne technique, l'injection est correctement pratiquée;

b) Une fréquence, une gravité, incomparablement moindre des accidents buccaux inhérents aux produits bismuthiques.

La possibilité d'arrêter le contact des produits bismuthiques avec l'organisme au moindre signe d'intolérance.

IV. — Son inconvénient est une douleur, à localisation maxillaire, se produisant au cours de l'injection. Cette douleur inconstante, fugace, le plus souvent peu intense, ne peut être comparée à la douleur *in loco* des injections intra-musculaires et par conséquent invoquée pour faire pièce, à la méthode endo-veineuse.

V. — Un certain nombre de précautions capitales sont à envisager dans la médication intra-veineuse bismuthique et sont les conditions de sa bonne tolérance:

a) Employer des solutions faiblement concentrées (1 0/0);

b) Pratiquer l'injection avec la plus grande lenteur possible.

A ce prix la douleur maxillaire est diminuée au maximum, ainsi que les phénomènes généraux d'intolérance, et l'on n'observe jamais de phénomènes de choc;

c) Pratiquer systématiquement la recherche de l'albumine et du sucre dans les urines, au cours du traitement (ceci pour dépister toute atteinte rénale dont la possibilité, au cours du traitement bismuthique, a été signalée).

VI. — La voie endo-veineuse sera préférée dans tous les cas où s'impose la nécessité d'agir vite et fort, ne serait-ce que dans le but de réduire au minimum la période de contagion d'un syphilitique.

Sa valeur thérapeutique immédiate serait sensiblement supérieure à celle de la voie intra-musculaire. Dans les autres cas, il sera loisible de préférer la voie intra-musculaire, attendant les résultats d'une expérience plus mûrie qui, précisant les indications du traitement bismuthique, comparera les résultats thérapeutiques lointains des deux modes d'administration.

BIBLIOGRAPHIE

Aubry. — Recherche du Bi dans les humeurs. Société de Pharmacie, 9 novembre 1921.

Azoulay. — La Stomatite bismuthique. *Presse Médicale,* 15 février 1921.

Balzer. — Expériences sur la toxicité du Bismuth. Société de Biologie, 27 février 1899.

Barrio de Medinia. — Tratamento de la Sifilia por los sales de bismuto. Actas Dermos-Sifiligrafica, février1921.

Baudais. — Contribution à l'étude des Réactions et Accidents consécutifs aux injections d'Arséno-Benzol. Thèse de Paris, 1913.

Bautrain. — Etude sur les émétiques. Thèse de Paris, 1900.

Bazet. — Tartro-bismuthate de Sodium et de Potassium dans le traitement de la Syphilis. *Bruxelles Médical,* 17 septembre 1922.

Bianquis. — Du traitement de la Syphilis par un dérivé benzoïque soluble du bismuth. Thèse de Paris, 1922.

Bideaux. — Contribution à l'étude des intoxications par l'emploi des sels de bismuth à l'intérieur et à l'extérieur. Thèse de Paris, 1917.

Bénech. — Les injections intra-veineuses des sels de bismuth sont-elles possibles? *Revue Médicale* de l'Est, 1922.

Bergeret et Mayençon. — Recherches du bismuth dans les viscères et les humeurs. *Journal d'Anatomie et de Physiologie,* tome 9, pages 243, 249, 1873.

Berthès. — Syphilis et Bismuth. Thèse de Paris, 1922.

Blum. — Intoxication bismuthique et albuminerie, discussion pathogénique. *Paris Médical,* 1922.

Carle. — A propos des traitements par les sels de bismuth. *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie,* mars 1922.

Chassevent. — Dictionnaire de physiologie (article bismuth, tome 2, page 218. Recherches expérimentales sur le bismuth. *Bulletin Médical,* 13 juillet 1910.

Chevalier. — Le bismuth en thérapeutique. *L'Hôpital,* 15 janvier 1922).

Dalché et Villejean. — Recherches expérimentales sur la toxicité du bismuth. *Archives Générales de Médecine,* août 1887.

Dell'amore. — De la tension artérielle au cours des injections intra-veineuses de 914 en solution concentrée. Thèse de Paris, janvier 1918.

Delage. — Troubles rénaux au cours des intoxications par les sels de bismuth. Thèse de Paris, 1922.

Didry. — Contribution à l'étude de la toxicité des sels solubles de bismuth. Thèse de Paris, 1922.

Démelin. — Traitement de la Syphilis par le bismuth. Thèse de Paris, janvier 1922.

Dessert. — Iodo-bismuthate de quinine dans le traitement de la Syphilis. Thèse de Paris, 1922.

Dupos. — Essai de traitement de la Syphilis par les sels de bismuth. *Revue Belge d'Urologie et de Dermato-Syphiligraphie,* janvier 1922.

Emery et Morin. — La Médication bismuthique. *La Clinique,* janvier 1922.

Fabrègue. — Sur l'utilisation thérapeutique des citrates doubles de bismuth. Compte rendu de la Société de Biologie. Marseille, 17 janvier 1922.

— Sur un mode de préparation du citrate et du tartrate de bismuth. Société de Pharmacie de Paris, 2 février 1922.

Fourcade, Jallouste et Lemay. — Bismuth et Syphilis nerveuses. *Courrier Médical,* 25 décembre 1921.

Fournier et Guénot. — Traitement de la Syphilis par le bismuth. Académie des Sciences, 17 oct. 1921. *Bulletin de la Société de Dermatologie de Paris,* novembre 1921. *Annales de l'Institut Pasteur,* janvier 1922.

Gallipe. — Gingivo-Stomatite. *Journal des Connaissances Médicales,* 1890).

Gaston et Pontoizeau. — Société de Médecine Militaire Française, 16 mars 1922.

Gaucher et Bailly. — Intoxication par le sous-mitrate de bismuth, employé dans le pansement des plaies. *Journal de Pharmacie et de Chimie,* tome 3, 1896. *Province Médicale,* 21 septembre 1895.

Girard et Daumic. — Sur la possibilité d'une intoxication lente après l'ingestion de sous-nitrate de bismuth dans certains états pathologiques de l'estomac. Société de Biologie, 10 avril et 18 mai 1897.

Giacomini. — Diurèse par le Nitrate à petites doses, 0,10 à 0,40. *Encyclopédie des Sciences Médicales,* Paris, 1839.

Goldberg. — Intoxication par le sous-nitrate de bismuth. Thèse de Paris, 1914.

Gonin. — Réaction et intolérance aux arséno-benzènes. *Annales Dermato-Syphiligraphie*, mars 1923.

Grenet et Drouin. — Sur un composé bismuthique de la série aromatique et son activité thérapeutique. Compte rendu de l'Académie des Sciences, février 1922.

Guibert, de Tours. — Un cas d'Arséno et d'Hydragiro résistance cédant au traitement par le bismuth. *Annales Dermatologiques*, mars 1922.

Hodet. — Les colloïdes en biologie et en thérapeutique. Mercure colloïdal électrique. Thèse de Paris, 1919.

Huerre. — Amalgame de bismuth et Syphilis. Société de Thérapeutique, 14 décembre 1921.

Janselme et Blamoutier. — Ictère préroséolique et réaction d'Herzheimer post-bismuthique. *Bulletin Médical* n° 17, 1922.

Janselme, Chevalier, Blamoutier, Pomaret et Joannon. — Sur l'emploi du tartro-bismuthate soluble dans le traitement de la Syphilis. *Bulletin de Dermatologie*. Janvier 1922.

Lacapère. — Le traitement de la Syphilis. Société de Dermatologie, 1922.

Lacapère et Galliot. — Présentation d'un composé bismuthique injectable dans les veines. Société de Dermatologie, 6 avril 1922.

Lacapère, Galliot et Wallon. — La Médication bismuthée. Les Injections intra-veineuses de bismuth colloïdal. Société de Médecine de Paris, mai 1922.

Léger. — Sur une réaction caractérisque du bismuth. *Journal de Pharmacie et de Chimie,* 1888, 2e partie, page 529.

Léonard (L.-G.). — Valeur comparée du traitement de la Syphilis au moyen du Novarsénol Billon par voie intra-veineuse et par voie intra-musculaire. *British Medical Journal,* 30 août 1918).

Lusanna. — Phénomène scorbutique à la suite d'absorption de bismuth, avec gonflement des gencives, amaigrissement et cachexie. *Encyclopédie des Sciences Médicales,* Paris, 1840.

Manquat. — Traité élémentaire de Thérapeutique, 7e édition.

Marie (A.) et Fourcade. — Action du bismuth dans la Syphilis Neurotrope. Société de Médecine, octobre et novembre 1921.

— A propos du traitement par le bismuth. Société Médicale des praticiens, 17 mars 1922.

Maurel. — Stomatite mercurielle. *Gazette des Hôpitaux,* n° 80 et 82.

Mercier. — Toxicité d'un nouveau sel de bismuth soluble. Cacodylate de bismuth. Société de Pharmacie, 1923.

Milian. — Traitement de la Stomatite mercurielle par le 606. *Revue de Stomatologie,* novembre 1912.

— Stomatite mercurielle fruste. *Progrès Médical* 1920, page 348 et 518.

— Les sels de bismuth dans la thérapeutie antisyphilitique. *Paris Médical,* 4 mars 1922.

Milian et Périn. — Stomatite bismuthique (Société Médicale des Hôpitaux, 13 janvier 1821. *Bulletin de la Société Dermatologique,* 12 janvier 1922.

Orfila. — Traité de toxicologie, 4e édition, 1843.

Pinard. — Dangers des doses insuffisantes dans le traitement de la Syphilis. *Paris Médical*, page 187, 1922.

Pomaret. — Base expérimentale de l'Arsénothérapie de la Syphilis par voie intra-musculaire. *Presse Médicale*, 11 février 1922.

Reynold. — Action du bismuth sur les suppurations chroniques syphilitique et autres. *Journal de Pharmacie et de Chimie.*

Sauton et Robert. — Action du bismuth sur la spirillose des poules. *Annales de l'Institut Pasteur*, tome 30. Page 261, 1916.

Saint-Ange. — Toxicité du bismuth. *Archives Médicales de Toulouse*, 1909.

Sazerac et Levaditi. — Action du bismuth sur la Syphilis et sur la trypanosomase du Nagana. Académie des Sciences, 30 mai 1921.

— Action de certains dérivés du bismuth. Académie des Sciences, août 1921.

— Action préventive des sels de bismuth sur la Syphilis. Académie des Sciences, 27 décembre 1921.

— Le bismuth dans la prophylaxie de la Syphilis. Académie des Sciences, 9 janvier 1922.

— Action du bismuth en tant que corps simple sur la Syphilis. Société de biologie, 29 avril 1922.

— Etude de l'action thérapeutique du bismuth sur la Syphilis. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1922.

Sézary et Pomaret. — Principe du traitement arséno-bismuthique de la Syphilis. *Progrès Médical*, 25 février 1922.

Simon. — Syphilis *in* Traité de Pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. *Collection Sergent.*

Tixier. — Syphilis héréditaire nerveuse, traitée par le bismuth. Société Médicale des Hôpitaux, 30 décembre 1921.

— Discussions sur la valeur du traitement bismuthique. Société de Dermatologie, 12 janvier et 9 mars 1922. Société Médicale des Hôpitaux, 30 mai 1921.

Wallon. — Le bismuth dans le traitement de la Syphilis. Thèse de Paris, 1922.

— Bismuth et composés bismuthiques dans le traitement de la Syphilis. *Presses Universitaires,* juin 1923. Congrès de Dermatologie, 8 juin 1922.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

La Voie Endo-Veineuse dans la Médication Bismuthique.

par M. J.-L. André Fournier.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 18 Juillet 1923.

Le Professeur,

DUCAMP.

Vu :

Montpellier, le 19 Juillet 1923.

Le Doyen,

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer,

Montpellier, le 20 Juillet 1923.

Le Recteur,

Jules COULET.